UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE

Année 1971 UNITÉS MÉDICALES nº 183

LES HYPOTHYROIDIES DE L'ENFANT

A PROPOS DE 70 OBSERVATIONS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 1971

par

GUY DUTAU

Interne des Hôpitaux

Membres du Jury

MM. R. SOREL — Président

A. DELAUDE
A. DALOUS
C. REGNIER
P. ROCHICCIOLI — Assesseurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0023

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE

Année 1971 UNITÉS MÉDICALES nº 183

LES HYPOTHYROIDIES DE L'ENFANT

A PROPOS DE 70 OBSERVATIONS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 1971

par

GUY DUTAU

Interne des Hôpitaux

Membres du Jury	MM. R. SOREL	Président
	A. DELAUDE	
	A. DALOUS	Assesseurs
	C. REGNIER	
	P. ROCHICCIOLI	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Université Paul-Sabatier

Tableau du Personnel

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ
Secrétaire Général	M. PRINEAU J.-P.
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	MM.	LAZORTHES
Doyen honoraire		CALVET
Doyen honoraire		BRUSTIER
Professeur honoraire	MM.	VALLOIS
Professeur honoraire		TAPIE
Professeur honoraire		DELAS
Professeur honoraire		RISER
Professeur honoraire		BUGNARD
Professeur honoraire		VINCENT
Professeur honoraire		MOREL
Professeur honoraire		BOUISSET
Professeur honoraire		CALMETTES
Professeur honoraire		THOMAS
Professeur honoraire		LAGROT
Professeur honoraire		DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire		FABRE P.
Professeur honoraire		JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	MM.	DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud		GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale		FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie		POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer		GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie		PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique		ENJALBERT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire			
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques		BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires		LHEZ	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses		ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture		SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance			
Clinique de Neuro-Chirurgie		LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique		GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale		PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique		CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique		DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale		CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie		DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique		RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale		MONROZIES	Purpan
Anatomie		BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique		FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée		...	...
Anesthésie et Réanimation		LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme	ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	MM.	AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B		BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale		CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique		VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie		MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale		BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie		RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie		BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie		...	...
Hygiène et Médecine Sociale		MONNIER	Purpan
Immunologie		DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail		PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale		DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale		SENDRAIL	Purpan
Pathologie Médicale		RIBAUT	Purpan
Physiologie		LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale		LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique		DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique		BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie		PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX	Rangueil
Chirurgie Générale		GEDEON	Rangueil
Médecine Générale		RASCOL	Purpan
Pathologie Médicale		BOULARD	Purpan
Physiologie		MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie		BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M.	FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	MM.	VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie		ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale		SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie		PONS	Purpan
Electro-Radiologie		ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale		ARLET	Rangueil
Pédiatrie		DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie		ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie		GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique		SUC	Rangueil
Pédiatrie		REGNIER	Purpan
Médecine Générale		RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	MM.	JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie		VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme	DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM.	REGIS	Rangueil
Biophysique		GUIRAUD R. z	Purpan
Cardiologie		BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale		ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale		COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique		PONTONNIER Georg.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang		BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BES	Rangueil
Médecine Interne		FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne		LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale		GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail		PUJOL M.	Purpan
Néphrologie		CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie		LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique		UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie		LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale		ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		JOVER	Rangueil
Physiologie		GERAL J.-P.	Rangueil
Physiologie		PAGES B.	Rangueil
Radiologie		COMBES P.	Purpan
Rhumatologie		FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique		DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		SALVADOR M.	Purpan
Urologie		PONTONNIER Franç.	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	MM.	GAUBERT	Purpan
Ophtalmologie		BEC	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM.	SOUQUET	Purpan
Pathologie Chirurgicale		DIEULAFE	Rangueil
Pathologie Expérimentale		GLEIZES	Purpan
Obstétrique		ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Psychiatrie			Purpan

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MONIQUE

A MARC ET HERVE

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de mon amour filial
A MA GRAND-MERE

A MARYSE ET SERGE

A MON BEAU-PERE

A MA BELLE-MERE

A TOUS LES MIENS

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BARDIER

Professeur de Clinique des Maladies de la Première Enfance

Médecin des Hôpitaux

Il nous avait accueilli dans son Service avec une grande amabilité.

Nous garderons de lui le souvenir d'un Maitre bienveillant dont l'enseignement était prodigué avec simplicité et qui exercait la Médecine avec humanité.

Il restera un exemple pour nous tous.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture

Officier de la Légion d'Honneur

Dès le début de notre internat vous nous avez reçu dans votre Ecole avec une grande bienveillance. Durant ces quatre années nous avons bénéficié de votre enseignement, de vos encouragements et de vos conseils.

Vous nous faites le grand honneur de présider notre Jury de Thèse.

Fier de pouvoir compter parmi vos élèves, nous tenons à vous exprimer notre vive reconnaissance et à vous assurer de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Médecin des Hôpitaux

Le semestre passé dans votre service fut l'un des plus heureux de notre internat.

Nous n'oublierons jamais la chaleur de votre accueil et l'ambiance d'exceptionnelle camaraderie qui règne dans cette Ecole de Pneumologie que vous animez avec dynamisme et efficacité.

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'être aujourd'hui parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Dès nos premiers stages vous avez manifesté à notre égard beaucoup de sympathie et de bienveillance.

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement dont nous admirons tous la clarté et la richesse. Vos encouragements et vos conseils nous ont été précieux en de nombreuses circonstances.

Heureux de compter parmi vos élèves, notre souci sera d'essayer de justifier votre confiance.

En témoignage de notre affection respectueuse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. REGNIER

Professeur de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Votre grande culture médicale et la précision de vos exposés ont toujours suscité notre admiration.

Notre formation pédiatrique vous doit beaucoup.

Nous vous remercions de bien vouloir siéger à notre Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maitre de Conférences-Agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale.

Durant notre internat et en particulier pendant les trois semestres passés avec vous, vous avez été tout à la fois un Maitre, un conseiller et un ainé amical. Nous devons à votre enseignement clair, précis et élégant l'essentiel de notre formation de pédiatre.

Heureux d'avoir la possibilité de continuer à travailler avec vous, nous sommes particulièrement sensible à l'honneur que vous nous faites en nous considérant comme votre élève.

Nous espérons que ce travail que vous avez inspiré et guidé ne vous décevra pas. Veuillez le considérer comme un témoignage de notre attachement sincère.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. CODACCIONI

Professeur-Agrégé à la Faculté de Médecine de Marseille

Médecin des Hôpitaux.

Vous avez contribué largement à l'étude biologique de certaines observations.

Nous avons été très sensible à votre amabilité et à votre disponibilité.

Nous vous remercions très respectueusement.

A CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ
DANS LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BRU

Professeur de Biophysique Médicale.

Vous nous avez conseillé avec beaucoup de gentillesse et vous nous avez donné libre accès à vos dossiers.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GUIRAUD

Maitre de Conférence-Agrégé de Biophysique.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
ET SPÉCIALEMENT A

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Vous nous avez accueilli parmi vos moniteurs de sémiologie.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PASQUIÉ

Vous nous avez confié avec beaucoup d'amabilité quelques observations pour compléter ce travail.

En témoignage de notre reconnaissance

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ESCHAPASSE

Vous avez toujours manifesté à notre égard beaucoup de sympathie.

Soyez assuré de notre respectueuse admiration.

A CEUX QUI NOUS ONT ENCOURAGÉ ET SOUTENU

Messieurs les Docteurs

J. LASSERRE
P. BEZY
Edouard SOREL
M. CARTON
L. ARBUS
A.M. BENAZET
J.P. MIGNON
M. GIRARD

Au Docteur J. GAILLARD

Il nous a préparé à l'Internat. Il est pour nous un exemple de conscience professionnelle et le dévouement inlassable.

Au Professeur J.L. ALBAREDE

En témoignage de mon amitié sincère.

A NOS AINES ET AMIS, MEDECINS DES SERVICES DE MEDECINE INFANTILE, DE PEDIATRIE ET DE CHIRURGIE INFANTILE.

J. MARTINEZ
S. JUSKIEWENSKI
Ph. BARTHE
B. PETEL
J.P. CARRIERE
Emile SOREL

J. CORBERAND
P. ANDRIEU
H. PACZUSZINKI
E. SUAU
Ph. VAYSSE

AU DOCTEUR J. GHISOLFI

Ainé attentif et toujours disponible, il nous a fait bénéficier de sa grande expérience.

Nous lui exprimons notre amitié sincère.

A TOUS NOS AMIS ET SPECIALEMENT

A mon Ami Michel ROLLAND

dont la verve écrite et la truculence verbale se manifestent de façon pratiquement quotidienne pour notre plus grande joie.

A mon Ami Philippe ALQUIER

en souvenir des longues heures de travail commun.

A Jacqueline et Edgar DIDIER

Je leur dois en grande partie mon orientation médicale. Ils m'ont conseillé et aidé en toutes occasions.

Avec ma grande affection.

Au Docteur R. ALENGRIN

Vous nous avez appris qu'il n'était pas de medecine sans humanité.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Louis et Fannou DUPUI
A Gérard et Colette MONTEIL

Avec toute mon affection amicale

A tous nos amis de l'Internat et des Hôpitaux

A Madame J. MERCANTON et à Madame N. LESCARRET qui a assuré la dactylographie de ce travail.

A Madame G. DUPUY

Aux Infirmières de la Salle Sainte-Louise et tout particulièrement à Mademoiselle B. DARCOUR

INTRODUCTION

Depuis une quinzaine d'années de nombreux travaux ont permis de mieux connaitre les aspects étiologiques et sémiologiques des hypothyroïdies infantiles. Elles ont constitué le thème principal du 18 ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française à Genève en 1961. Cependant le sujet est loin d'être épuisé comme l'ont montré, s'il en était besoin, les recherches biochimiques portant sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes, la mise au point de nouvelles méthodes de diagnostic, l'étude des relations hypothalamo-hypophysothyroïdiennes et le dosage radio-immunologique des stimulines hypophysaires.

Cette étude a pour base l'analyse de 70 observations d'hypothyroïdies infantiles observées pendant ces dix dernières années dans le Service de Clinique Médicale Infantile (Professeur R. SOREL) et des Maladies de la Première Enfance (Professeur A.BARDIER). La plupart de ces enfants ont été régulièrement suivis depuis 1964 à la Consultation d'Endocrinologie Infantile (Professeur P. ROCHICCIOLI).

Dans ce travail nous nous sommes donnés trois buts essentiels.

1º/ La série que nous présentons est suffisamment importante pour se prêter à une étude d'ensemble. C'est ce que nous ferons dans la première partie où les principales données, cliniques, radiologiques et biologiques seront illustrées par les observations les plus démonstratives.

2º/ Dans la seconde partie de ce travail nous analyserons les différents groupes étiologiques en précisant leurs principales particularités, sémiologiques et diagnostiques.

3º/ Enfin, dans un troisième temps, nous envisagerons à la lumière de nos observations les problèmes pratiques qui concernent le traitement, la surveillance et le pronostic général de l'affection.

Mais avant d'aborder cette étude il apparait capital d'en préciser l'esprit et les limites. Nous ne pouvons mieux les traduire qu'en citant une phrase récente de Marcel ZARA (460) :

" Les connaissances qu'exigent aujourd'hui le droit d'écrire sur la Thyroïde sont trop variées pour être le fait d'un seul auteur et les procédés d'investigation sont trop complexes pour que ce même auteur puisse les approfondir et, mieux, les perfectionner" .

Cet exposé global de notre série apparait donc comme un travail d'Equipe. Il convient de le considérer comme la base d'études ultérieures qui doivent porter sur certains aspects plus précis des hypothyroïdies infantiles.

HISTORIQUE

L'histoire des hypothyroïdies commence en 1850 par la description de T. B. CURLING (94) qui rapportait le cas de deux enfants atteints de crétinisme sporadique chez lesquels le corps thyroïde faisait totalement défaut.

Depuis lors, cette affection a suscité une somme considérable de travaux qu'il est possible de classer, d'une façon analytique, en quatre grandes périodes :

. La période de description clinique qui va de 1850 à la fin du siècle dernier.

. La période anatomo-pathologique qui, empiétant un peu sur la précédente, se termine en 1940.

. La période biologique marquée par la vulgarisation de l'exploration isotopique.

Enfin, la période contemporaine qui est celle du perfectionnement des techniques et de l'approche plus précise des faits biologiques.

PERIODE DE DESCRIPTION CLINIQUE

Après la publication de CURLING, l'affection tombe un peu dans l'oubli pour être à nouveau décrite en 1873 par W. GULL (163) sous le nom "d'état crétinoïde survenant chez les femmes à l'âge adulte". Les noms de ORD (309), CHARCOT (72), BALLET, HADDEN et THAON (cités par SOUQUES, 394), s'attachent à la description de la maladie chez l'adulte.

Les premiers travaux pédiatriques sont dûs à BOURNEVILLE qui, avec d'OLLIER, allait préciser l'aspect sémiologique de l'affection dans une série de travaux remarquables (52, 53, 54, 55).

A partir de 1882, les travaux des Auteurs Suisses, REVERDIN (341) et KOCHER (227; 228) en particulier, permettaient d'attribuer les signes observés à la suppression totale des fonctions thyroïdiennes.

Le caractère autonome de l'affection était alors consacré par une vaste enquête de la Société Clinique de LONDRES en 1883. Toutes ces acquisitions étaient sanctionnées par la classification de PINELES (324), qui, établie en 1904, distinguait trois variétés de myxoédème infantile :

- Le crétinisme goitreux,
- Le myxoédème précoce par absence congénitale du corps thyroïde,
- Le myxoédème acquis ou infantile.

Tout semblait avoir été dit sur les hypothyroïdies en général et sur celle de l'enfant en particulier. C'est l'impression que l'on éprouve à la lecture des Traités Anciens. En 1894, SOUQUES (394) ne craint pas d'affirmer dans le Traité de Médecine publié sous la direction de CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD :

" Encore que vingt ans à peine nous séparent de la première description de GULL, nous connaissons déjà, non seulement l'histoire clinique et anatomique, mais encore la pathogénie et le traitement de ce singulier syndrome. Il ne reste plus à combler que quelques lacunes secondaires pour que le dernier mot soit dit sur la question" .

Les découvertes qui suivirent allaient contredire rapidement cette affirmation.

PERIODE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le début de cette seconde période est marquée par l'observation de VON CHAMISO (1897, 69) qui constitue le premier cas d'ectopie thyroïdienne. Cette constatation était confirmée par les nombreuses observations anatomiques des Auteurs Suisses et Allemands. ASCHOFF (11), ERDHEIM 122, 123), DIETERLE (112), UNGERMANN (435), ZUCKERMANN (459), SCHULTZE (380), HAMMAR et HELLMANN (167), pratiquant des vérifications anatomiques minutieuses, reconnurent l'existence de formations glandulaires plus ou moins différenciées à la base de la langue, alors que la seule constatation d'une absence de glande thyroïde en situation normale aurait pu faire porter le diagnostic erroné d'athyréose.

Ainsi naissait la conception dysembryologique du myxoédème infantile qui était déjà celle de E. THOMAS (421) en 1912. Toutefois, ces travaux ne débordèrent pas le cadre géographique des pays de langue Allemande. En France comme en Grande-Bretagne on continuait à opposer le myxoédème congénital par athyréose et les myxoédèmes acquis des thyroïdites infectieuses (299).

PERIODE BIOLOGIQUE

L'ensemble de cette troisième période est dominé par l'apport diagnostic considérable que l'exploration isotopique par l'iode radio-actif a permis. Parallèlement des travaux cliniques et biologiques qui ont été menés ont donné une idée plus exacte de la fréquence respective des diverses étiologies.

Les noms de HAMILTON, SOLEY, REILLY et EICHORN (166) et surtout ceux de STANBURY et QUERIDO s'attachent à la découverte et à l'exploration des troubles de l'hormonosynthèse (395 à 407; 157).

Les travaux de SAINTON et RATHERY (365), WILKINS (449), JUSTIN-BESANCON (215,216) RISER (344), BOULET (51) affirment l'exis-

tence indiscutable des hypothyroïdies d'origine haute dont QUERIDO et STANBURY (329) proposent et codifient les critères de diagnostic.

HORST et VON HARNACK (183), MAC GIRR et HUTCHISON (263) sont les pionniers de l'exploration cartographique de la région cervicale qui allait révéler la fréquence des ectopies thyroïdiennes.

Dès lors, la classification que propose WILKINS (449) en 1957 ne constitue qu'une approche de la réalité étiologique. Cependant les acquisitions les plus importantes en ce domaine sont dûes à l'Ecole Nancéenne. En effet, dans une longue série de travaux, NEIMANN et COLL affirment la grande fréquence de l'ectopie thyroïdienne qui représente environ 70 % des observations de leur série imposante (34; 298 à 302; 366).

L'année 1961, date du 18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, marque la fin de cette troisième période. NEIMANN, PIERSON et MARTIN (299) y exposent la technique et les résultats de l'exploration cartographique du corps thyroïde. De leur travaux nait tout naturellement une nouvelle classification basée sur l'anatomie. Elle permet d'opposer :

. D'une part, un groupe homogène et majeur : les dysgénésies thyroïdiennes.

. D'autre part, un groupe hétérogène et mineur : les hypothyroïdies avec glande en place.

PERIODE CONTEMPORAINE

Depuis 1961 l'exploration isotopique du corps thyroïde est devenue un examen de routine. On en connait les avantages, les risques et les insuffisances. De nouvelles voies de recherche sont alors apparues nécessaires. Elles sont nombreuses mais, dans l'ensemble, on peut les grouper sous trois rubriques distinctes.

1o/ Le perfectionnement des moyens de diagnostic représente l'un des soucis majeurs. Dans cette optique, l'étude du réflexogramme achilléen et le dosage de la fraction biologiquement active des hormones thyroïdiennes constituent des méthodes de diagnostic sûres et exemptes de risque pour le malade. L'utilisation de nouveaux isotopes moins nocifs comme le technétium 99 m va également dans ce sens.

2o/ L'exploration des différentes variétés étiologiques est en train de faire des progrès importants. Deux groupes sont tout particulièrement étudiés : les troubles de l'hormonosynthèse et les hypothyroïdies d'origine haute.

La physiopathologie des hypothyroïdies par trouble de l'hormonogénèse est mieux connue grâce à des études histologiques et surtout bio-

chimiques de plus en plus poussées. Il reste cependant de nombreuses lacunes et la complexité d'exploration de ce groupe étiologique doit être d'emblée soulignée.

Les hypothyroïdies d'origine haute sont très certainement peu fréquentes mais leur diagnostic est facilité par les progrès des méthodes d'exploration antéhypophysaire. Le dosage radio-immunologique des stimulines hypophysaires et l'isolement récent du T. R. F. permettent d'envisager, dans un proche avenir, la possibilité d'une étude complète de tous les étages de l'axe thyréotrope.

3o/ Il reste enfin le problème pratique de l'avenir des enfants hypothyroïdiens sur lequel de nombreux auteurs se sont penchés. LELONG et JOSEPH (239) ont étudié l'effet de l'opothérapie sur la maturation osseuse. WILKINS (449) et LELONG (242, 243) ont apprécié la vitesse de la croissance staturale chez les enfants traités. Mais on s'est vite aperçu que le pronostic mental était beaucoup moins favorable que le pronostic somatique.. L'Ecole Nancéenne a montré l'importance capitale de l'étiologie dans l'appréciation du pronostic. M. PIERSON (320), dans un éditorial récent, écrit en effet que "la découverte d'une athyréose réduit considérablement les chances de niveau normal tandis qu'en présence d'une ectopie on peut raisonnablement l'évaluer à une chance sur deux ".

Il importe malgrè tout d'envisager l'évolution de la maladie dans une perspective dynamique qui a souvent fait défaut. Dans ce but ont été créées des Consultations Spécialisées qui facilitent une meilleure surveillance et une équilibration thérapeutique plus exacte.

PREMIERE PARTIE

ETUDE GENERALE DES HYPOTHYROIDIES INFANTILES

Les symptomes des hypothyroïdies infantiles sont bien connus. Nous rappellerons cependant les principaux aspects sémiologiques en insistant sur les problèmes qui sont plus particulièrement à l'ordre du jour. Certaines observations cliniques, radiologiques et biologiques nous serviront à illustrer ce chapitre qui comprendra successivement les formes cliniques, les données radiologiques et les données biologiques.

FORMES CLINIQUES

Le myxoedème est l'affection endocrinienne la plus fréquente chez l'enfant. C'est aussi la plus méconnue (ALBEAUX-FERNET, 6) aussi bien dans ses formes d'apparition précoce que dans celles qui se révèlent plus tardivement. Il est difficile de décrire un tableau clinique commun car la symptomatologie, très polymorphe, est fonction de l'étiologie, du mode de groupement des signes, de leur rapidité d'évolution et de l'importance du retentissement sur la croissance staturale et sur l'état psychomoteur. Il est cependant possible d'opposer deux groupes de formes cliniques : les formes précoces et les formes tardives. A l'intérieur de ces deux cadres de très nombreuses éventualités cliniques peuvent être rencontrées.

1/ Formes précoces

La forme classique qui réalise le grand myxoedème congénital précoce est la plus fréquente mais il n'est pas rare d'observer des formes mono-symptomatiques qui peuvent faire errer le diagnostic.

a) Tableau classique

Il est habituel de lire dans les articles cliniques et dans la plupart des traités que le myxoedème congénital précoce n'est malheureusement observé et reconnu qu'assez tardivement, vers le 6 ème ou 10 ème mois (BERNHEIM - 26, MANDE - 272, DEBRE ET LELONG - 461). AZERAD (13) note que le diagnostic est possible vers le 3ème ou le 4ème mois mais reconnait qu' il est rarement établi avant la fin de la première année.BERTHIER (34) dans sa thèse a relevé 80 observations d'hypothyroïdies infantiles parmi lesquelles 46 avaient débuté avant le 4ème mois. 17 fois seulement le diagnostic fut posé avant le 4ème mois.

De nombreux auteurs dont AKERREN (3,4,5) et SWOBODA (417) ont insisté sur certains petits signes qui permettent un diagnostic précoce, sinon à la période néo-natale, du moins avant le 3ème mois.

- Les "petits signes de début", qui doivent être systématiquement recherchés chez le nouveau-né, sont fréquemment retrouvés à posteriori. Ils sont cependant bien classiques :

. La taille de naissance est inférieure à la normale et contraste avec un poids de naissance supérieur aux normes (NEEL - 297, FREDERICH -139) Comme ces auteurs, BERTHIER (34) retrouve cette anomalie chez 23 de ses 80 malades (38% des cas) notamment dans le groupe des ectopies où un poids de naissance supérieur à 4 kg est observé dans 40% des cas. Nous n'avons pas observé ce signe avec une grande fréquence dans notre série mais dans beaucoup de cas nous ne connaissions, ni le poids, ni surtout la taille de naissance.

. AKERREN (4,5) puis SWOBODA et WOLF (416) ont très justement insisté sur la fréquence assez grande de l'ictère néonatal prolongé. Sur 56 malades, SWOBODA (417) note chez 26 patients un ictère d'une durée égale ou supérieure à deux semaines (46% des cas). Il relève également chez 14 enfants un ictère qualifié de physiologique qui dure de une à deux semaines. Nous avons recherché systématiquement ce signe chez nos malades, et, en ne tenant compte que des ictères dont la durée est supérieure ou égale à 15 jours, nous l'avons observé 17 fois. Comme le souligne BERNHEIM (26) il ne doit pas être confondu avec la coloration dûe à une hypercarotinémie souvent rencontrée au niveau des pommettes ou sur la face palmaire des mains.

La persistance du lanugo et l'abondance des poils dans la partie haute du dos peut réaliser le tableau d'un hirsutisme dorso-lombaire (MUSSIO-FOURNIER, 294). Nous n'avons pas observé ce signe avec une telle intensité dans nos cas à révélation précoce. Plus fréquente parait être l'abondance de la chevelure néo-natale. Nous n'avons pas une idée exacte de son incidence car ce symptôme n'a pu être apprécié dans toutes nos observations.

. On peut décrire, avec ces signes de début, certaines manifestations discrètes comme une tendance à l'hypothermie, une consistance de la peau moins élastique que chez le nouveau-né normal, une somnolence déjà anormale. En fait ces symptômes sont habituellement reconnus plus tardivement. DEBRE et LELONG (461) citent également la rareté des mouvements foetaux qui traduit l'hypotonie de ces enfants.

- En quelques semaines le tableau clinique va se compléter progressivement par l'apparition de symptômes nouveaux dont l'intensité et les modalités d'association sont variables.

. Les manifestations digestives sont dominées par la constipation qui, particulièrement opiniâtre, résiste aux traitements symptomatiques usuels et s'accompagne d'une distension colique.

L'anorexie est également un signe habituel. La tétée est pénible chez un nourrisson qui ne finit pas ses biberons autant par manque d'appétit que par difficulté de la succion. Elle conduit fréquemment à de nombreuses modifications de régime qui n'ont cependant pas d'influence néfaste sur la courbe pondérale dont l'ascension est régulière.

Dans certains cas les troubles de la succion et de la déglutition dominent le tableau clinique.

. Les troubles respiratoires sont caractérisés par une respiration bruyante à laquelle s'associe fréquemment un encombrement des voies aériennes supérieures, plus marqué en décubitus dorsal. Une dyspnée permanente ou d'effort, favorisée par la prise des biberons, peut être observée.

. Les troubles du comportement, traduction précoce du retard psychomoteur, n'inquiètent malheureusement pas l'entourage. Il s'agit d'enfants qui ne pleurent jamais, mous, apathiques, somnolents, "trop sages".

. D'autres signes ont également beaucoup de valeur comme une raucité anormale du cri et une hypothermie, symptômes qui nous ont paru extrêmement fréquents.

- Stade du myxoedème constitué. A partir du 3ème mois, quelquefois plus tard pour certaines étiologies (ectopies), la plupart des signes sont présents et réalisent le tableau du myxoedème constitué. Le diagnostic est alors évident devant l'association d'un nanisme dysharmonieux, d'un retard psychomoteur et de certains signes d'accompagnement.

. L'aspect morphologique est dominé par un nanisme dysharmonieux auquel s'associent des modifications du faciès, une infiltration tégumentaire et des troubles des phanères.

. Le nanisme dysharmonieux (Fig. 1 et 2) constitue l'élément sémiologique essentiel. Le retard statural devient rapidement très sévère, atteignant - 3 ou - 4 D.S. Il peut arriver que l'insuffisance staturale soit moins importante, surtout au début. Cependant les mensurations régulières objectiveront le ralentissement de la vitesse de croissance, l'enfant prenant moins d'un centimètre par mois au lieu des deux centimètres qu'il devrait prendre normalement.

Le caractère dysharmonieux de ce nanisme est bien visualisé par le morphogramme. La valeur du rapport I/S, inférieur à la normale, authentifie la brachyskélie qui représente l'anomalie morphologique capitale de l'hypothyroïdie. Ce sont des enfants dont le corps, volumineux, apparait "ramassé et trapu". Le tronc, globuleux, contraste avec la brièveté des membres. Les muscles, durs et volontiers hypertrophiques, confèrent à l'ensemble de la silhouette un aspect athlétique.

Le faciès est tout à fait particulier en raison d'un ensemble de dysmorphies qui traduisent le retard de maturation du massif crânio-facial (fig. 3 et 4).

Figure nº 1 : Observation nº2 : absence de tissu fixant chez une enfant de 4 mois. Aspect myxoedèmateux classique. Noter l'air hébété, les membres courts, l'abdomen globuleux et la hernie ombilicale.

Figure nº 2 : Observation nº 14 : "athyréose" chez un nourrisson de 3 mois. Noter la brièveté des membres et l'infiltration du faciès.

Figure nº 3 : "aspect trop sage", infiltration et macroglossie responsable de l'ouverture buccale. Remarquer l'abondance de la chevelure néo-natale avec implantation anormalement basse des cheveux sur le front. (observation nº 14).

Figure nº 4 : Faciès myxoedèmateux typique avec importante macroglossie (obs. nº 9).

Le visage est arrondi, lourd et sans finesse. Le nez est court large et étalé à la base. Les lèvres sont grosses et la bouche, entr'ouverte, laisse apparaitre une langue volumineuse, épaisse et peu mobile. Les paupières sont très légèrement bouffies. L'écart inter-orbitaire est augmenté. Les cheveux ont une implantation anormalement basse sur le front. La fontanelle est largement ouverte. Le cou, bref et empaté, parait disparaitre au milieu du relief majoré des épaules. Le caractère grossier et inexpressif des traits est encore accentué par la teinte jaunâtre et l'aspect blafard de la peau contrastant avec la coloration bleuâtre des régions péribuccales et périnarinaires.

. L'infiltration tégumentaire qui a donné son nom à la maladie est présente mais elle est généralement encore modérée à ce stade. Le caractère froid, sec et rugueux de la peau est suffisamment constant pour mériter d'être souligné. Ces anomalies ont une intensité maximum aux extrêmités des membres (mains, pieds et face antérieure de la jambe). La moiteur habituelle des mains est le plus souvent très diminuée.

. Les troubles des phanères s'associent en règle à l'infiltration des téguments. Les cheveux sont fins et secs. On observe généralement un aspect séborrhéïque du cuir chevelu.

. Le retard psychomoteur est constant et son importance est proportionnelle à la précocité du début de l'insuffisance thyroïdienne. Anormalement calme, l'enfant apparait indifférent à son entourage. Il ne sourit pas encore à deux mois, ne tient pas sa tête à trois mois et ne garde pas la position assise à six mois. Mais cette excessive tranquilité n'alarme généralement pas les familles et constitue un obstacle au diagnostic précoce. L'importance du retard sera chiffrée grâce à l'utilisation de différents tests qui évaluent le niveau de développement psychomoteur (test de GESELL, de TERMANN-MERRILL).

. L'examen du corps thyroïde donne des renseignements variables selon qu'il existe un goitre, dont on appréciera les caractères, ou au contraire un "vide sus-sternal", le doigt palpant les anneaux trachéaux qui apparaissent "à nu".

. L'examen clinique permet enfin de noter certains signes d'accompagnement qui ont une grande valeur. L'hypotonie musculoligamentaire est diffuse. On l'observe à la nuque qui est molle et aux articulations des membres qui sont hyperlaxes. Il existe fréquemment un diastasis des muscles de l'abdomen. La hernie ombilicale est extrêmement fréquente. La palpation abdominale permet quelquefois de percevoir des fécalomes.

L'examen neurologique objective un ralentissement plus ou moins important des réflexes ostéo-tendineux. Il convient alors de confirmer rapidement le diagnostic par les examens complémentaires car tout retard de la thérapeutique met gravement en jeu le pronostic mental ultérieur.

- Stade évolué. A cette période est réalisé le tableau sévère connu sous le terme de "Pacha de Bicêtre". Après l'âge de 6 mois - 1 an, ou plus tard pour les ectopies épuisées, le tableau clinique est tout à fait caricatural as-

Figure nº 5 : Ectopie thyroïdienne à début précoce (2 mois). Diagnostic porté seulement à un âge de 8 ans. Noter le caractère dysharmonieux du nanisme. Débilité mentale profonde (observation nº 31).

sociant un nanisme sévère, un aspect dysharmonieux pseudo-athlétique et une infiltration myxoedèmateuse diffuse atteignant l'ensemble des téguments qui sont jaunâtres et épaissis. Le faciès bouffi, les paupières lourdes, le nez épaté et la macroglossie sont les éléments dominants du tableau clinique. Le retard mental est si profond qu'il confine à l'idiotie. Il est évidemment trop tard pour espérer une amélioration sous l'action du traitement substitutif car les lésions cérébrales sont irréversibles.

Tel est le tableau classique des formes à révélation précoce dont la symptomatologie peut paraitre bien connue tant il est vrai qu'elles ont donné lieu à de multiples analyses cliniques. Il nous a cependant semblé utile d'en rappeler brièvement les principaux aspects sémiologiques. Il est en effet frappant de constater le retard, souvent important, avec lequel le diagnostic est porté. Sur 38 observations où le diagnostic était possible dans les 3 ou 4 premiers mois 15 seulement ont pu être affirmées. Une telle situation est gravement préjudiciable au pronostic mental ultérieur. Les 2 observations suivantes nous semblent être une bonne illustration de ces faits :

● **Observation n° 31 : A . . . J.Claude (dossier n° 610/68)**

Jean-Claude est examiné pour la première fois dans le service à l'âge de 8 ans 3 mois pour un retard psychomoteur avec insuffisance staturale. Déjà dans la période néo-natale certains signes auraient pu attirer l'attention. En effet, le poids de naissance était de 4 kg et un ictère anormalement prolongé (3 semaines) était noté. Peu à peu s'installaient progressivement une constipation, des troubles respiratoires avec cyanose lors des prises alimentaires, un retard statural et psychomoteur. Huit années se passaient ainsi sans que le diagnostic soit évoqué.

A 8 ans et 3 mois, le tableau est caricatural, dominé par l'intensité du nanisme (taille : 102cm 4,2 D.S.) dont l'aspect est dysharmonieux (rapport I/S - 10 %, rapport PT/PC - 9 %) (fig. n° 5). La tête est grosse, les membres sont courts, le visage frappe par son caractère inexpressif. L'infiltration est généralisée. La peau est sèche et froide. La température est basse (36°). La débilité mentale est extrêmement profonde (Q.I. : 3 ans 3 mois). Les examens biologiques vont alors confirmer rapidement le diagnostic :

- Cholestérolémie élevée à 3,30 g/1,
- Anémie hypochrome,
- Réflexogramme achilléen allongé à 360 milli-secondes,
- Cliché du poignet mettant en évidence un retard de l'âge osseux (A.O. : 3 ans) et des signes très nets de dysgénésie épiphysaire.

Une première exploration isotopique à l'iode 131 (19.6.1968) n'objective aucune fixation dans la région thyroïdienne ou en situation aberrante. Un test de QUERIDO est alors réalisé (2.10.1968). La fixation maximum est de 4 % à la 24ème heure et le scintigramme révèle une glande ectopique à la base de la langue.

L'évolution ultérieure sera marquée par un "rattrapage" statural sensible puisque le retard n'est plus que de 1,8 D.S. deux ans plus tard. Par contre, la débilité mentale nécessitera un placement dans un centre de rééducation pour infirmes moteurs-cérébraux.

● **Observation n° 32 : C . . . Viviane (dossier n° 1184/68).**

Le début de cette hypothyroïdie est néo-natal et probablement même anté-natal. L'interrogatoire permet de retrouver la notion d'une dissociation staturo-pondérale à la naissance : poids 3 kg 500, taille 45 cm. Dès les premiers jours les parents constatent une hypotonie marquée chez une enfant anormalement sage. La constipation devient vite très importante.

Tous ces signes vont progressivement s'accentuer et auraient dû imposer rapidement le diagnostic. Celui-ci ne sera porté qu'à l'âge de 2 ans 8 mois, l'hospitalisation étant motivée pour le bilan d'un nanisme extrêmement sévère (taille 68 cm, - 7 D.S.). L'âge statural est de 8 mois. L'âge os-

seux est seulement de 3 mois. Le morphogramme révèle un rapport I/S à - 11 % et un rapport PT/PC à - 7 %. A ce tableau clinique évident s'associent d'importantes anomalies osseuses dominées par une ostéopétrose de la base du crâne et une dysgénésie des points d'ossification. Le cholestérol sanguin est à 3,80 g/1. La lipidémie est à 12,9 g/1. Le réflexogramme achilléen est très allongé (505 milli-secondes).

L'exploration isotopique confirme le diagnostic. Il existe un foyer ectopique dans la région cervicale haute.

Avec un recul de 2 ans, le pronostic mental semble définitivement compromis par le retard apporté au diagnostic. Le Q.I. n'est en effet que de 35. Le retard statural est encore de 3,8 D.S. L'âge osseux est à 2 ans 3 mois pour un âge chronologique de 4 ans 9 mois.

Nous pourrions citer d'autres observations semblables mais il semble plus utile d'analyser les causes du retard apporté dans l'établissement du diagnostic.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur le problème du diagnostic précoce des états d'hypothyroïdies chez l'enfant. TURPIN (433), PANOS (311), SWOBODA (417) pensent qu'un tel diagnostic est tout à fait possible et insistent sur certains signes particuliers, cliniques ou radiologiques. La première étude statistique, minutieusement effectuée, est dûe à LOWREY (259, 260) qui a étudié la fréquence de chaque signe précoce dans 49 observations (tableau nº 1). A la lecture de ce tableau, il apparait évident que les signes précoces sont d'une grande fréquence et d'un caractère suffisamment évident pour ne pas échapper à l'observation. Les constatations de BERTHIER (34) sont assez comparables à celles de LOWREY. Dans notre série également, le pourcentage des premiers signes était assez superposable à ces deux statistiques (tableau nº 3).

Premiers symptômes	%
Somnolence	96
Constipation	92
Troubles d'alimentation et perte de poids	83
Troubles respiratoires	76
Peau sèche	76
Grosse langue	67
Voix ou cri rauque	67
Hernie ombilicale	67
Ictère néo-natal prolongé	12
Goitre	8

Tableau nº 1 : Pourcentage des premiers signes dans 49 observations (d'après LOWREY, 259, 260).

La deuxième partie de l'étude effectuée par LOWREY (259) apparait cependant plus significative. Il a étudié, dans les formes précoces, le pourcentage des signes présents au premier et au troisième mois (tableau nº 2). A la lecture de ce tableau il apparait évident qu'un diagnostic très précoce est possible entre le premier et le troisième mois. Nous avons effectué la même étude et nos constatations vont dans le même sens que celles de LOWREY et coll. (259, 260).

Signes Cliniques	au 1er mois en %	au 2ème mois en %
Difficultés d'alimentation	62	68
Difficultés respiratoires	58	70
Arrêt de la prise de poids	45	72
Somnolence	37	64
Constipation	34	70
Myxoedème classique	13	70

Tableau nº 2 : Précocité des premiers signes
(d'après LOWREY, 259, 260).

Nature des premiers symptômes	nombre de cas	%
Aspect morphologique		
Myxoedème classique	39	66,1
Retard statural (>2 DS)	36	61
Caractère dysharmonieux	16	27,1
Macroglossie	23	38,9
Peau sèche, troubles des phanères	12	20,3
Ictère prolongé	15	25,4
Hypertrophie musculaire	15	25,4
Hernie ombilicale	14	23,9
Goitre	8	13,5
Retard dentaire	6	10,2
Obésité	1	1,7
Signes digestifs		
Constipation	30	52,5
Anorexie	20	33,9
Troubles de la respiration		
Troubles respiration-déglutition	14	24
Raucité de la voix	7	11,9
Anomalies psycho-motrices		
Somnolence anormale	35	59,3
Retard psychique ou psycho-moteur	31	54
Autres signes		
Hypothermie	20	33,9

Tableau nº 3 : Fréquence des premiers signes dans 59 observations.
Les pourcentages sont inférieurs à ceux de LOWREY et BERTHIER car il s'agit d'une enquête rétrospective.

En fait comme le souligne BERTHIER (34), aucun de ces signes cliniques n'est pathognomonique. Considérés isolément, ces symptômes sont d'une grande banalité, n'inquiétant ni la famille ni le médecin. Par contre il faut accorder une grande valeur à leur groupement et ne pas attendre la constitution d'un tableau complet pour demander la confirmation du diagnostic aux examens paracliniques.

Cependant certaines formes peuvent indiscutablement poser des problèmes de diagnostic. C'est le cas des formes monosymptomatiques.

b) Formes monosymptomatiques

- Formes ictériques

Depuis les travaux de AKERREN (5) en 1954 et de SWOBODA (416) en 1956, de nombreux auteurs ont souligné la fréquence de l'ictère néonatal prolongé dans les hypothyroïdies infantiles (27,78,334) au point que l'individualisation de cette forme apparait légitime.

Dans notre série ce symptôme a été constaté 15 fois, mais dans certains cas il domine le tableau clinique par son intensité.

● Observation nº 42 : DE N . . . Sylvie (dossier nº 999/71).

Enfant unique, Sylvie est née au terme d'une grossesse troublée (nombreux traitements hormonaux). L'accouchement fut laborieux. L'enfant pesait 4 kg.

Dès la naissance s'installe un ictère dont l'intensité est progressivement croissante. A la fin du premier mois l'ictère persiste. L'enfant est alors examinée dans un service de pédiatrie Parisien où le diagnostic d'ictère malformatif est évoqué puis écarté. A l'âge de un mois l'ictère est toujours présent et s'accompagne d'une anémie (G.R. 2 900 000).

A partir du troisième mois, le tableau clinique se complète par l'apparition de troubles digestifs (alternance de diarrhée et de constipation) et d'une anorexie tenace.

En Janvier 1966, à l'âge de 6 mois, Sylvie ne pèse que 5 kg 650 (- 2,5 D.S.). Le retard statural, déjà important, n'a pas été précisé avec exactitude. L'ictère a presque totalement disparu.

De Janvier 1966 à Août 1970 les parents consultent différents médecins sans que le diagnostic soit évoqué. Il ne sera porté qu'à l'âge de 5 ans et demi lors de la première hospitalisation dans le service. Les symptômes essentiels sont constitués par un nanisme dysharmonieux (- 5 D.S.), une infiltration myxoedèmateuse et un retard psychique majeur (Q.I. : 25 - 30). La cholestérolémie est à 4 g/1, la maturation osseuse est très retardée (âge osseux : (6 mois). Les radiographies du squelette mettent en évidence des signes de dysgénésie majeure au niveau de toutes les épiphyses et un retard de fermeture des sutures crâniennes. Par ailleurs le réflexogramme achilléen est allongé (320 milli-secondes) et le P.B.I. est effondré (1 gamma %).

Le traçage à l'iode confirme le diagnostic d'hypothyroïdie et précise la variété en cause, une ectopie linguale.

- Formes cardio-vasculaires

Elles ont donné lieu à un grand nombre de travaux parmi lesquels on peut citer l'importante revue critique de BERNHEIM et coll. (28) la thèse de JEUNE (196) et celle de CHARLEUX (74) qui a colligé, en 1959, 13 observations de myxoedème avec manifestations cardio-vasculaires.

En réalité, ce cadre groupe deux ordres de faits : d'une part les formes que l'on pourrait qualifier de pseudo-cardiaques et, d'autre part, les cas où le myxoedème est associé à une cardiopathie authentique.

- Formes pseudo-cardiaques. L'association de troubles de la déglutition, de crises de cyanose avec dyspnée, survenant surtout lors des prises alimentaires peut orienter à tort vers le diagnostic de cardiopathie congénitale. L'erreur est d'autant plus facile qu'il existe souvent chez l'enfant myxoedèmateux de véritables manifestations cardiaques. Il s'agit de souffles systoliques, doux, d'intensité modérée, siégeant électivement au foyer pulmonaire et irradiant peu. La cardiomégalie est fréquente, globale, mais comme le souligne BERNHEIM (28) elle est difficile à affirmer chez le nourrisson. Dans trois cas cependant il note une cardiomégalie indiscutable. Les troubles électrocardiographiques ont été étudiés par de nombreux auteurs (NOBEL, TRACHER, cités par BERNHEIM) qui ont mis l'accent

sur le microvoltage et les modifications de l'onde T (aplatie et de faible amplitude). SEGANTI (in 28) a observé un allongement de l'espace Q.T. Des opinions divergentes ont été émises quant à la possibilité ou non de troubles de la conduction, une augmentation de l'espace P.R. signalée par certains auteurs, n'étant pas retrouvée par d'autres.

Ces troubles sont dûs à des lésions des fibres myocardiques qui prennent un aspect vacuolaire et perdent leur striation. Le tissu interstitiel est oedèmatié sans qu'il existe d'infiltration inflammatoire ou de processus de sclérose. Ces constatations, classiques chez l'adulte, ont pu être faites chez l'enfant hypothyroïdien (2 observations anatomiques sur 13 cas dans la série de BERNHEIM, 28).

Leur pathogénie est mal connue. Quoi qu'il en soit ils sont totalement régressifs sous opothérapie thyroïdienne correcte.

Voici deux exemples de ces manifestations :

● Observation nº 9 : B . . . Pierre (dossier nº 807/63).

L'enfant B . . . Pierre est né au terme d'une grossesse apparemment normale le 16 Juillet 1963. Dès les premiers jours les parents ont été frappés par la somnolence exagérée de l'enfant. Puis il a présenté un ictère physiologique prolongé (15 jours).

L'hospitalisation est motivée à l'âge de 3 mois 1/2 par la survenue de crises syncopales avec cyanose puis paleur, durant quelques minutes, ne s'accompagnant, ni de mouvements convulsifs, ni de crises toniques. Ces manifestations apparaissent surtout lors des prises alimentaires. Une nouvelle crise de cyanose survient dans le service, suivie d'un arrêt cardiaque qui sera "récupéré" grâce à une réanimation cardio-respiratoire entreprise aussitôt.

L'auscultation cardiaque met en évidence un petit souffle systolique, d'intensité 2/6, siégeant au foyer pulmonaire et irradiant faiblement vers la région endopexienne. Il existe une cardiomégalie modérée. L'électrocardiogramme est normal en dehors d'un microvoltage dans les dérivations précordiales.

En fait, le diagnostic d'hypothyroïdie est rapidement évoqué devant l'existence d'un retard statural (taille 55 cm, - 2,5 D.S.) associé à un tableau clinique tout à fait évocateur : infiltration généralisée, macroglossie, cri rauque, volumineuse hernie ombilicale. L'âge osseux est très inférieur à 3 mois et ce retard de la maturation osseuse s'associe à une importante dysgénésie épiphysaire. L'exploration isotopique à l'iode 131 permet de conclure à une athyréose : absence totale de fixation dans la région thyroïdienne ou en position ectopique.

L'opothérapie thyroïdienne, commencée à 4 mois, a donné lieu à des résultats spectaculaires En quelques jours les crises de cyanose, qui étaient devenues subintrantes, ont totalement disparu. Avec un recul de 7 ans le pronostic apparait satisfaisant tant sur le plan statural qu'au point de vue psychomoteur. A 7 ans 1/2 l'enfant mesure 128 cm (+ 1 D.S.), son âge osseux est de 8 ans et son Q.I. est à 108.

Nous avons observé d'autres cas de ce type comme dans l'observation nº 6 où l'enfant nous fut adressé pour un souffle systolique au foyer pulmonaire associé à une cardiomégalie indiscutable. L'existence d'une infiltration myxoedèmateuse et d'un nanisme dysmorphique sévère (taille : 53cm, 5 D.S. : rapport I/S : - 8 %) devaient évoquer rapidement le diagnostic. L'exploration isotopique à l'iode 131 est en faveur d'une athyréose.

Pour aussi importantes qu'elles soient, ces formes cardiaques ne sont jamais d'un diagnostic très délicat. Elles sont généralement associées à des signes importants de myxoedème qui passent au premier plan. Quelquefois cependant, l'intensité des "signes cardiaques" peut orienter à tort vers le diagnostic de cardiopathie congénitale. C'est avec cette étiquette que nous étaient adressés ces deux enfants.

- On peut rattacher à ce groupe certaines formes mortelles. Le décès relève d'une cause cardiaque pure ou de phénomènes mécaniques lorsqu'il existe un goître compressif. Nous comptons deux observations de ce type dans notre série. L'une concerne un goitre néo-natal par absorption d'iodures chez la mère. La seconde est celle d'un myxoedème à début néo-natal.

● **Observation n° 11 : A . . . Maria (dossier n° 137/70).**

Cette enfant est admise dans le service à l'âge de 8 mois pour le bilan d'un important retard staturopondéral et psychomoteur.

D'emblée la présentation clinique fait évoquer le diagnostic de myxoedème sévère. L'enfant est porteuse d'un nanisme sévère (taille 53 cm, - 6 D.S.) et d'une infiltration myxoedèmateuse généralisée. L'aspect du visage est tout à fait typique avec un nez épaté et une macroglossie importante. L'examen met en évidence un souffle systolique au foyer pulmonaire avec cardiomégalie très nette. Il existe une pneumopathie en foyer au niveau de la base gauche. L'âge osseux est situé entre O et 3 mois. La dysgénésie carpo-tarso-épiphysaire est importante. Il existe également des signes vertébraux du type de ceux décrits par SWOBODA (fig. n° 14) et d'une densification anormale de la base du crâne.

Quarante huit heures après l'entrée : l'état de l'enfant s'aggrave brutalement. Elle décède dans un tableau de collapsus cardiovasculaire. Il n'a pas été possible de pratiquer une vérification anatomique.

- Formes associées à une cardiopathie congénitale.

Il nous est arrivé quelquefois d'être placés dans la situation clinique particulière associant une cardiopathie congénitale indiscutable, un retard statural et des petits signes d'insuffisance thyroïdienne. Très souvent il était difficile de faire la part de la saturation iodée consécutive aux examens angiographiques nécessaires à l'établissement du diagnostic de la cardiopathie congénitale. Même si l'exploration isotopique était faite très à distance de ces examens il restait toujours un doute sur la réalité de l'insuffisance thyroïdienne. De toute manière nous ne rapportons pas ici ces observations discutables. Dans un cas cependant, l'exploration thyroïdienne fut réalisée avant l'angiographie. L'insuffisance thyroïdienne y est incontestable.

● **Observation n° 67 : L . . . Marie-Claude (dossier n° 1127/67).**

Marie-Claude est née le 23 Septembre 1966 par césarienne. Sa mère âgée de 30 ans présente une trilogie de FALLOT qui a nécessité une intervention correctrice sous circulation extra-corporelle en Avril 1961. Elle est également porteuse d'une infiltration pré-tibiale qui a pu être rattachée à une insuffisance thyroïdienne.

Les premières manifestations pathologiques sont apparues à l'âge de 1 an aux dires des parents, sous la forme d'une dyspnée survenant après la prise des biberons. A la même période un souffle cardiaque est décelé.

A l'entrée dans le service on est frappé par la présence de plusieurs anomalies :

1°/ Sur le plan cardiologique, il existe un frémissement précordial siégeant au 4ème espace inter-costal gauche, accompagné d'un souffle de sténose pulmonaire avec abolition du deuxième bruit. La vascularisation pulmonaire est à la limite inférieure de la normale sur les clichés radiographiques. On observe une cardiomégalie avec hypertrophie ventriculaire droite et petite dilatation de l'arc moyen. Le diagnostic de sténose pulmonaire avec persistance du foramen ovale est évoqué. Il sera confirmé plus tard par le cathétérisme cardiaque.

2°/ Sur le plan staturo-pondéral, on note un retard important que n'explique pas la seule cariopathie. La taille est de 67 cm (- 2 D.S.) et le poids de 7 kg (- 1 D.S.).

3°/ Enfin il existe des signes pouvant évoquer une insuffisance thyroïdienne : macroglossie avec protrusion de la langue, constipation opiniâtre avec dolicholon, activité spontanée ralentie, retard psychomoteur (Q.D. = 8 mois). L'âge osseux est très retardé (3 mois). On note un discret aspect dysgénétique des épiphyses supérieures de l'humérus et un aspect irrégulier des noyaux d'ossification carpiens en leur centre.

Les explorations paracliniques effectuées confirment alors le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne. La cholestérolémie est à 2,15g/1 et le test de Hamolsky est à la limite inférieure de la normale. L'exploration isotopique (11.12.1967) met en évidence un taux de fixation faible atteignant d'emblée 12% à la première heure et s'élèvent fort peu par la suite : 12% (6ème heure), 15% (1er jour), 16% (2ème jour) et 17% (3ème jour). En scintigraphie l'image obtenue, de dimension réduite est en position normale. Le test de QUERIDO (25.1.1968) est en faveur d'une hypothyroïdie d'origine haute puisque le taux à la 6ème heure est de 29% (+140%) et le taux maximum est de 38% (+124%).

Il n'a pas été possible de réaliser une exploration plus complète, en particulier des axes corticotrope et somatotrope. L'insuffisance thyroïdienne d'origine haute est donc probable mais on ne peut affirmer qu'elle est isolée. Sous traitement par les extraits thyroïdiens l'évolution a été très favorable avec disparition de la constipation et de l'anorexie. L'amélioration psychomotrice est nette. A l'âge de 3 ans 5 mois l'enfant a comblé une partie de son retard statural puisqu'elle mesure 92 cm (- 1 D.S.). L'âge osseux est à 3 ans 1 mois. Cette progression plaide contre l'existence d'un déficit somatotrope associé au déficit thyréotrope.

Formes anémiques pures

Nous n'envisagerons pas dans cette rubrique les cas relativement nombreux où l'on note une anémie discrète dans le contexte d'un myxoedème évident. Les formes anémiques pures posent de difficiles problèmes de diagnostic sur lesquels BERNHEIM (25) a insisté. BERTHIER (34) en rapporte deux cas où l'anémie, normochrome, était très discrète.

● Observation n° 29 : P . . . Evelyne (dossier n° 1457/69).

Evelyne, née post-terme (10 jours), pesait 3 kg 550 à la naissance. Pendant les premiers mois il n'existe pas d'anomalies bien nettes. Cependant on note rétrospectivement la notion d'un retard discret de la croissance staturo-pondérale sans retard de l'éruption dentaire.

A l'entrée dans le service le tableau clinique est dominé par l'intensité de l'anémie responsable d'une pâleur cireuse et d'une décoloration des muqueuses. La formule-numération sanguine objective une anémie à 2 850 000, normochrome, sans signes de régénération médullaire (réticulocytose basse à 6 000).

Le médullogramme révèle une densité cellulaire légèrement inférieure à la normale. On observe un asynchronisme de la maturation nucléo-plasmatique des cellules de la lignée granuleuse et un retard de la condensation chromatinienne des érythroblastes.

Cependant les investigations cliniques et biologiques menées parallèlement permettent d'affirmer rapidement le diagnostic.

1°/ Sur le plan clinique il n'existe pas de retard statural (taille 69,5 cm). Le quotient de développement psychomoteur est légèrement abaissé à 80.

2°/ Sur le plan biologique les résultats suivants sont observés :
- Cholestérolémie : 3,80 g/1,
- Age osseux : 3 mois,
- Réflexogramme achilléen : 350 milli-secondes,
- P.B.I. : 1,8 gammas %.

L'exploration isotopique confirme le diagnostic puisque le taux maximum de fixation n'atteint que 4 % à la 6ème heure. Il existe un ilot ectopique lingual. L'opothérapie substitutive a corrigé très rapidement l'anémie.

- Formes pseudo-rachitiques

L'individualité de ces formes n'est pas consacrée par les travaux classi-

ques. Au demeurant elles sont assez rares et tirent leur originalité des problèmes de diagnostic qu'elles peuvent poser en pratique médicale courante. En voici un exemple :

● **Observation n° 21 : C . . . Anne (dossier n° 18/67 C).**

Anne, née de parents consanguins (cousins germains), ne présente aucun épisode pathologique pendant les 8 premiers mois.

A l'âge de 8 mois les parents observent une anorexie persistante tandis que la courbe de croissance staturale s'arrête de progresser. La constipation semble passer au second plan derrière un rachitisme certain pour lequel l'enfant sera traitée par la vitaminothérapie D jusqu'à l'âge de 3 ans.

Une première hospitalisation dans le service permet de rectifier le diagnostic. Il s'agissait d'une ectopie thyroïdienne. Malheureusement la maladie n'a été reconnue qu'à l'âge de 3 ans 3 mois alors qu'elle avait débuté à 8 - 10 mois. Le pronostic mental doit être réservé (Q.I. : 70).

- Formes digestives

Elles réalisent le tableau clinique et radiologique d'un mégacolon. Nous n'avons jamais observé de telles formes à l'état véritablement isolé. Elles s'intègrent en règle dans le cadre des hypothyroïdies manifestes. Nous en avons observé 3 cas. Une bonne règle clinique est donc de penser au myxoedème devant tout mégacolon du nourrisson ou de l'enfant.

2/ Formes d'apparition tardive

Il n'est pas rare que les signes du myxoedème apparaissent après l'âge de deux ans ou même beaucoup plus tard. L'étiologie de ces formes est en grande partie constituée par les ectopies dont NEIMANN (299) a montré la grande fréquence.

D'un point de vue strictement clinique il est possible d'individualiser les formes habituelles qui possèdent un fond sémiologique commun et un certain nombre de formes monosymptomatiques dont le diagnostic peut être plus délicat.

a) L'hypothyroïdie à révélation tardive met de 6 mois à plus de 3 ans pour se constituer. Les signes classiques du myxoedème ne sont pas aussi évidents que dans les formes précoces, du moins au début. Leur apparition est insidieuse et progressive. L'enfant perd son appétit, devient anormalement calme et dort plus que de coutume. Mais ces symptômes peuvent passer inaperçus et il faudra accorder beaucoup de valeur à l'un ou l'autre des signes suivants que nous avons observés très souvent dans nos hypothyroïdies tardives :

- Baisse inexplicable du rendement scolaire.
- Troubles psychiques récents
- Arrêt ou ralentissement de la vitesse de croissance.
- Retard d'apparition ou régression des caractères sexuels secondaires.
- Constipation récente.
- Frilosité anormale.
- Infiltration tégumentaire discrète.
- Dépilation.

Voici quelques exemples de ces formes tardives.

● **Observation n° 35 : P . . . Anita (dossier n° 68/68 C).**

Les manifestations pathologiques ont débuté apparemment vers l'âge de 3 ans par une stagnation de la croissance staturale associée à un retard du langage.

On peut penser cependant que le début réel est plus antérieur car, dans la période néo-natale, l'enfant était très constipée et anormalement calme. Elle n'a commencé à parler qu'à 18 mois et n'a fait ses premières phrases qu'à 4 - 5 ans. A l'âge de 10 ans elle n'est qu'en Cours Elémentaire Première année.

Elle est alors admise pour la première fois dans le service. Le tableau est assez caricatural : retard statural (taille 110 cm, - 3,5 D.S.), brachyskélie (rapport I/S : - 10%), infiltration tégumentaire peau sèche et froide. Le retard psychique est net (Q.I. à 60).

Très rapidement le diagnostic est confirmé : cholestérolémie élevée (2,30 g/1), retard osseux (3 ans), radio-iodémie plasmatique nulle. Il s'agissait d'une ectopie de petit volume siégeant à la base de la langue et fixant peu le radio-iode (fixation maximum obtenue : 8% à la première heure).

Sous traitement on assiste à une accélération notable de la croissance staturale et le retard n'est plus que de 2 D.S. au bout de un an. Par contre le pronostic mental n'est pas très satisfaisant car le Q.I. ne progresse qu'assez faiblement (Q.I. = 67, âge mental 7 ans 2 mois pour un âge chronologique de 11 ans).

● **Observation n° 39 : B . . . Marie-Bernard (dossier n° 998/71).**

La petite B . . . est âgée de 5 ans 2 mois lorsque nous l'examinons pour la première fois pour le problème d'un important retard staturopondéral.

Les premiers signes de son affection semblent remonter à l'âge de 10 - 12 mois où l'on note une cassure très nette de la courbe de croissance staturale (tableau n° 1).

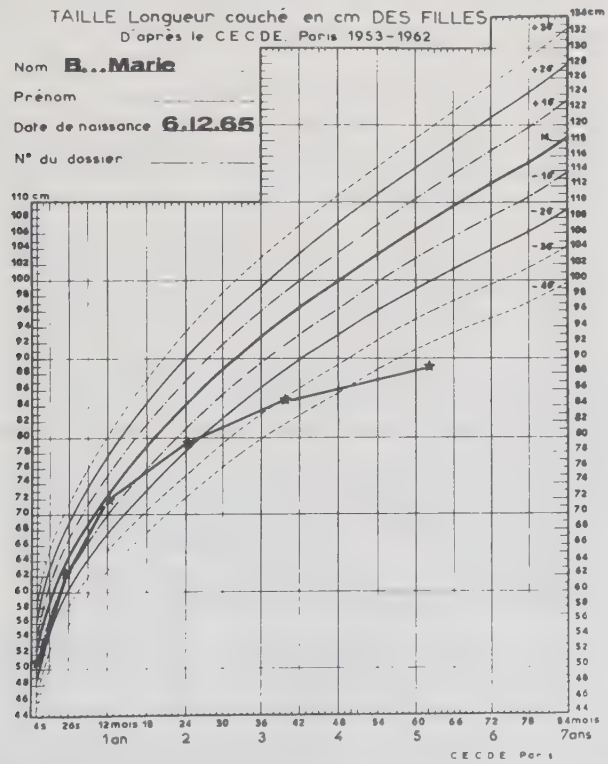


Tableau n° 4 : Croissance staturale dans l'observation n° 39. Remarquer la "cassure" de la courbe à partir de 1 an.

A l'âge de 1 an sont apparues une anorexie tenace et une constipation responsable d'un ballonnement abdominal. Le retard dans les acquisitions psychomotrices n'a guère inquiété les parents.

L'examen met en évidence un nanisme sévère (taille 88 cm, - 5 D.S.) dont l'aspect est dysharmonieux (brachyskélie : I/S - 5%). L'abdomen est ballonné et proéminent. Il existe une déformation lordotique prononcée de la colonne vertébrale. La peau est sèche et froide. Les muscles sont durs et les mollets sont très hypertrophiés.

L'ensemble des examens paracliniques devait rapidement conduire au diagnostic : cholestérolémie à 3 g/1, âge osseux à 6 mois, existence d'une dysgénésie épiphysaire, allongement du réflexogramme achilléen, P.B.I. à 1,5 gamma %.

Il s'agissait d'une ectopie linguale fixant l'iode 131 de manière très précoce (taux maximum à 9% à la première heure puis décroissance rapide).

b) Formes monosymptomatiques

Dans certaines observations de la littérature il est fait mention de particularités, soit simplement curieuses d'un point de vue sémiologique, soit génératrices de difficultés pour le diagnostic.

- Formes à type de retard statural isolé. La place de l'insuffisance thyroïdienne dans certains retards staturaux est bien connue depuis les mises au point de BLOCH-MICHEL (46) et de DECOURT (103). Comme le souligne BERTHIER (34) le retard statural, voire le nanisme, que l'on peut observer sont différents de l'insuffisance staturale du myxoedème habituel. Cet auteur en rapporte un cas tout à fait typique dans sa thèse : L'insuffisance staturale, isolée, était en relation avec une ectopie thyroïdienne. Nous avons pu également colliger une observation de ce type.

● Observation n° 20 : E . . . Bernard (dossier n° 38/70 C)

Bernard est né le 23 Novembre 1960 au terme d'une grossesse normale. Sa croissance staturo-pondérale et son développement psychomoteur ont été normaux jusqu'à l'âge de 8 ans 1/2. A partir de cette date on note un retard statural qui s'accentue progressivement.

A l'âge de 9 ans 2 mois l'enfant est admis dans le service. Au retard statural (taille 116 cm, 2,5 D.S.) s'associent des troubles récents du rendement scolaire. Le poids est de 23 kg. L'examen clinique est strictement négatif : il n'existe pas le moindre signe de la série hypothyroïdienne. A noter cependant une certaine brachyskélie (I.S : - 10%). L'âge osseux est inférieur à l'âge statural (âge osseux : 3 ans).

L'exploration isotopique à l'iode 131 confirme le diagnostic d'hypothyroïdie. La fixation est faible, elle est de 10% à la première heure, de 8% à la sixième heure et de 17% au bout d'un jour. La scintigraphie révèle l'existence d'un ilot thyroïdien de volume suffisant sur le trajet du tractus thyréo-glosse dans la région cervicale haute.

Le recul de 1 an 1/2 dont nous disposons n'est pas suffisant pour apprécier valablement le pronostic ultérieur. La vitesse de croissance est normale mais l'enfant n'a rattrapé qu'une petite partie de son retard qui est toujours de 2 D.S. sous extraits thyroïdiens.

● Observation n° 39 : A . . . Philippe (dossier n° 237/66)

Philippe A . . . est né au terme d'une grossesse normale. Son poids de naissance est de 2kg750 Il est l'aîné d'une fratrie de deux garçons. Son père et sa mère dont la taille est de respectivement 1m70 et 1m50 ne présentent aucune affection décelable, en particulier thyroïdienne.

Son déficit statural, qui a probablement débuté à l'âge de 3 ans 1/2 - 4 ans, n'est reconnu avec précision qu'à l'âge de 5 ans (taille 89 cm : - 5 D.S.). Il n'existe à cette époque aucun autre symptome apparent. Son médecin traitant prescrit alors une thérapeutique à base d'extraits thyroïdiens (10 cg/jour, 15 jours par mois).

Philippe est examiné pour la première fois dans le Service en Avril 1966. Il a 7 ans. Il présente un nanisme sévère (taille 96 cm, - 5,2 D.S.) sans déficit pondéral (poids 16 kg : +o,8 D.S. par rapport à l'âge statural). Ce nanisme est d'aspect dysharmonieux. Les mollets sont durs. Il existe une hypotonie de la sangle abdominale. Les téguments sont froids mais on n'observe ni infiltration myxoedèmateuse ni anomalies des phanères. Le développement psychomoteur est normal.

Les examens complémentaires vont très rapidement orienter le diagnostic vers une insuffisance thyroïdienne. La maturation osseuse est très retardée (âge osseux 2 ans). On note un aspect dysgénétique des épiphyses de la tête des métacarpiens. La cholestérolémie est à 3 g 25.

Le diagnostic d'hypothyroïdie est confirmé par l'épreuve de fixation de l'iode 131. Le taux de fixation maximum (10%) est atteint très rapidement au bout d'une heure. On observe ensuite une décroissance rapide (3% à la sixième heure, 4% à la 24ème heure, 3% à la 48ème heure et à la 72ème heure). La scintigraphie permet de visualiser une glande ectopique située à la base de la langue.

Il s'agit donc d'une hypothyroïdie à révélation tardive, à l'âge de 3 ans environ, dont la seule manifestation clinique a été pendant plusieurs années, un retard statural puis un nanisme. Ces faits sont bien connus (107) et tout retard statural, tout nanisme isolés, doivent faire rechercher systématiquement une hypothyroïdie.

- Formes à type de retard psychomoteur ou mental isolé

BERTHIER (34) en rapporte une observation assez discutable dans sa thèse. A l'âge de 1 an il était noté qu'un "retard des acquisitions motrices" mais à 1 an 8 mois le tableau du myxoedème complet était réalisé. Il s'agissait d'une ectopie thyroïdienne basse. Nous n'avons jamais observé d'hypothyroïdie où le retard mental puisse constituer le seul symptôme de façon permanente ou même transitoire.

- Formes musculaires

Reconnues pour la première fois par ORD, KOCHER et HOFFMAN, les manifestations musculaires du myxoedème ont été étudiées en France par DEBRE et SEMELAIGNE (98 à 101). Tout récemment GIOVANNUCCI (148) a publié une revue détaillée de la littérature sur ce sujet à propos de trois observations personnelles.

L'hypertrophie musculaire fait partie du tableau clinique du myxoedème franc. Elle est généralisée ou localisée et, dans ce cas, elle intéresse les muscles des mollets et ceux de la ceinture scapulaire. La consistance des masses musculaires est dure. Cette hypertonie est à l'origine de la lenteur et de la maladresse du mouvement de l'enfant hypothyroïdien. Cette hypertrophie musculaire s'accompagne d'un syndrome pseudo-myotonique (WADE, 443) car il existe une lenteur à la contraction mais aussi à la décontraction du muscle. Ces phénomènes, apparaissent rarement lors des mouvements volitionnels, sont favorisés par la répétition des contractions musculaires. Le ralentissement des réflexes ostéotendineux au cours de l'hypothyroïdie, mesuré par la durée du réflexogramme achilléen, témoigne de cette lenteur à la contraction et la décontraction du muscle.

Dans certaines observations l'hypertrophie musculaire et les troubles fonctionnels sont d'une telle intensité qu'ils réalisent des formes particulières d'insuffisance thyroïdienne. L'existence d'anomalies musculaires, biochimiques et histologiques, constitue pour GIOVANNUCCI (148) un cri-

tère permettant de différencier d'une part les formes musculaires et d'autre part les formes simples d'hypothyroïdie.

Les lésions histologiques ont fait l'objet de nombreux travaux aussi bien en microscopie optique qu'en microscopie électronique. Dans certains cas l'aspect du muscle est normal. Le plus souvent il existe des images de myopathie qui n'ont rien de spécifique. GIOVANNUCCI pense que les anomalies observées dans ces formes habituelles de myxoedème n'ont effectivement aucune spécificité. Il s'agit d'un aspect anormalement pâle et oedèmateux des fibres musculaires qui ont perdu leur striation normale (148). Par contre le même auteur pense que les lésions observées dans le syndrome de KOCHER-DEBRE et SEMELAIGNE sont plus typiques. Elles consistent en une infiltration oedèmateuse du tissu interstitiel et en une accumulation importante de matériel P.A.S. positif à l'intérieur des fibres musculaires dont le nombre et le calibre est normal ou même diminué. Des lésions analogues sont rapportées par DESBUQUOIS (109) et COQUERY (89). Elles confirment l'appellation de pseudo-hypertrophie musculaire donnée à l'aspect clinique du muscle. Par contre HURWITZ et coll. (184) ont observé des altérations différentes (augmentation permanente du diamètre moyen des fibres musculaires), non modifiées par la prise d'extraits thyroïdiens. Enfin les aspects anormaux observés en microscopie électronique n'ont pas permis de clarifier les connaissances sur ce problème : désorganisation myofibrillaire en foyers, anomalies nucléaires, lésions mitochondriales...

De nombreuses études biochimiques ont mis l'accent sur la fréquence de l'augmentation du taux sérique des "enzymes musculaires" (phosphocréatine-kinase, lacticodéshydrogénase, transaminases glutamo-oxalocétique, aldolase). GIOVANNUCCI (148) a observé une élévation significative du taux sérique de ces enzymes portant essentiellement sur la phospho-créatine-kinase. HURWITZ et coll. (184) ont effectué une étude histochimique très précise chez un sujet de 28 ans atteint d'hypothyroïdie. Parmi les activités enzymatiques musculaires étudiées (phosphorylase, lactico-déshydrogénase, succino-déshydrogénase, seule l'alphaglucosidase avait une activité très diminuée. Six mois après le début du traitement par la L.thyroxine, l'activité de l'alpha-glucosidase musculaire était normale.

En fait les études histologiques et biochimiques sont rares, parcellaires et réalisées avec des moyens trop différents pour autoriser toute conclusion même provisoire.

Dans notre série il existe dans 15 cas une hypertrophie musculaire importante touchant les mollets et les muscles peri-scapulaires. Dans l'observation n° 39 l'hypertrophie des jumeaux était très importante et, associée à une ensellure lombaire avec démarche "dandinante", elle pouvait faire évoquer une myopathie. Nous n'avons jamais réalisé d'étude histologique du muscle chez ces 15 malades. Dans l'observation n° 11 il existait une augmentation notable du taux sérique de la lactico-déshydrogénase à 826 U.I. (normale 84 U.I.) et une élévation moindre des enzymes globulaires :

G6 PD : 362 U.I. (normale 251 ± 45) - 6 PDG : 322 U.I. (normale 240 ± 49) glutathion-réductase 30,12 U.I. (normale 22,51) - dosage du glutathion réduit : 101,65 (normale 50 - 65). Le taux de la pyruvate-kinase est par ailleurs normal.

Formes avec obésité isolée

Nous n'avons observé qu'une observation de ce type que nous rapportons plus loin au chapitre des Dysgénésies Thyroïdiennes (observation nº 46). BERTHIER (34) rapport également un cas analogue et discute la pathogénie de l'obésité. RIVIERE et coll. (345) reprennent ce problème dans un article récent. Ils font une place spéciale à des formes frustes ("iner tie thyroïdienne à l'occasion d'un besoin périphérique accru responsable d'un déséquilibre production-consommation") et à des formes "fonctionnelles" (manifestations à type d'hypothyroïdie induites par l'obésité).

La décompensation d'une ectopie à la suite de besoins périphériques accrus représente un fait connu. Par contre, il semble difficile de concevoir de telles formes frustes et fonctionnelles survenant chez un enfant porteur d'une thyroïde en place de volume normal. Des investigations plus précises que celles que permettent l'étude de la courbe de fixation de l'iode 131 et la mesure de la fraction hormonale seront nécessaires pour préciser ces faits (étude du devenir de la thyroxine marquée).

En tout cas la recherche d'une hypothyroïdie doit être systématique devant toute surcharge pondérale dans le but de mettre en évidence une ectopie ou très exceptionnellement une involution thyroïdienne acquise dont l'obésité peut être le premier signe. Comme le souligne RIVIERE (345) ces faits ne justifient en rien l'opothérapie thyroïdienne qui est trop souvent prescrite aveuglément dans l'obésité commune.

Telles sont les principales formes cliniques dont la variété illustre bien le polymorphisme que peuvent revêtir certaines hypothyroïdies. Cependant cette diversité n'interesse qu'un nombre assez restreint de cas. Le plus souvent la sémiologie réalisée est assez univoque, surtout dans les formes à début précoce. Nous avons cependant insisté sur l'aspect clinique des hypothyroïdies dans un but très précis. L'insuffisance thyroïdienne de l'enfant doit être reconnue très précocément : c'est le plus souvent un DIAGNOSTIC D'INTERROGATOIRE et D'INSPECTION à confirmer bien sûr par les examens radiographiques et biologiques.

DONNEES RADIOLOGIQUES

Les anomalies radiologiques du tissu osseux ont un intérêt capital dans l'optique d'un diagnostic précoce. Connues depuis la fin du siècle dernier (LANGHANS - 1897, 236; LOOSER - 1929, 256), elles ont été précisées à partir de 1941 par les travaux de L. WILKINS et de son école (449). On peut classer ces anomalies radiologiques en trois groupes :

- Le défaut de la maturation osseuse,
- La dysgénésie épiphysaire,
- Les petits signes dits "accessoires".

1/ Défaut de la maturation osseuse

Le retard de l'âge osseux est un signe radiologique pratiquement constant (WILKINS - 449, VANDENDORP - 438, MEGEVAND - 280, ROYER 357) au point qu'il n'est guère possible de porter le diagnostic en son absence. Il peut exceptionnellement faire défaut dans les insuffisances thyroïdiennes récentes, dans les trois ou quatre premiers mois de l'évolution (SHELTON - 383, MEGEVAND - 280).

Il est en règle intense, généralisé et symétrique. Cependant, comme l'a souvent souligné MEGEVAND (280), on peut observer une dissociation des valeurs de l'âge osseux selon la région prise pour référence (tarse, carpe, épiphyses).

Généralement précoce, il se traduit dans les formes à début néo-natal par l'absence de points fémoral inférieur et tibial supérieur qui doivent normalement exister chez le nouveau-né à terme. A mesure que la maladie progresse, le retard de la maturation osseuse s'accentue. On observe alors un retard ou une absence d'apparition des autres points d'ossification.

Toutefois, le retard de l'âge osseux n'est pas synonyme d'insuffisance thyroïdienne. MEGEVAND, MATHIEU et ROYER (280) dans leur rapport au 18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française citent les très nombreuses affections dans lesquelles on peut observer un défaut de la maturation osseuse (nanisme d'origine hypophysaire, diabète, rachitisme carenciel commun, maladies métaboliques sévères. . .). En fait, il est beaucoup moins intense dans la plupart de ces affections que dans l'insuffisance thyroïdienne.

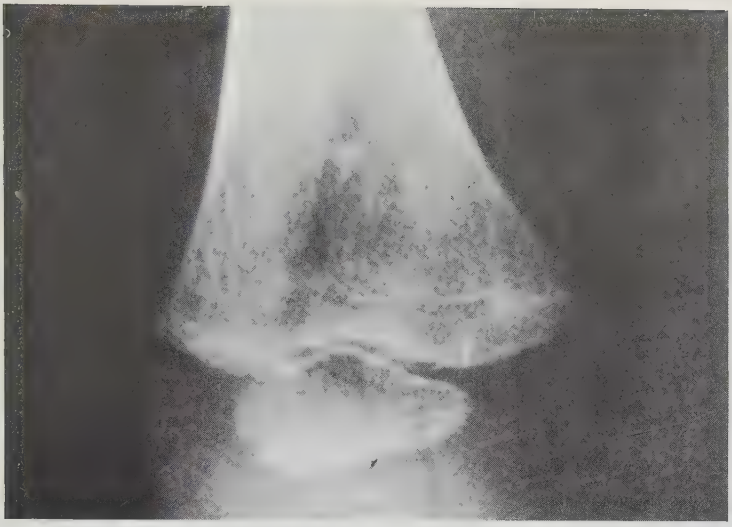


Figure nº 6 : Dysgénésie épiphysaire modérée avec un aspect irrégulier de l'extrémité métaphysaire et stries horizontales métaphysaires.

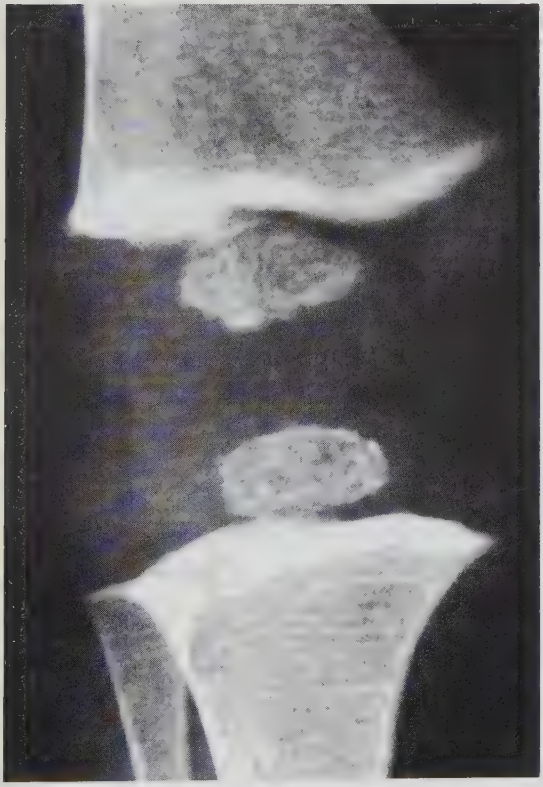


Figure nº 7 : Net aspect dysgénésique des noyaux d'ossification du genou Densification et irrégularités métaphysaires.

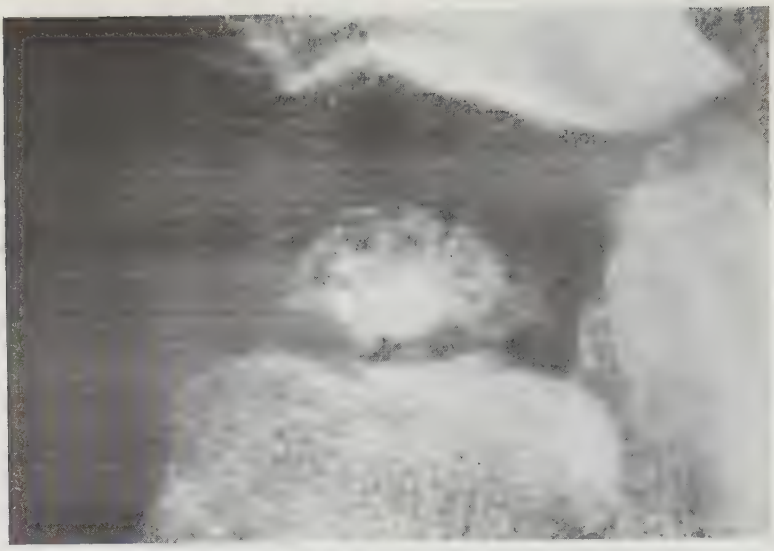


Figure n° 8 : Dysgénésie majeure du noyau d'ossification de la tête fémorale (aspect tigré). Noter les irrégularités du toit cotyloïdien et de la métaphyse du col fémoral.

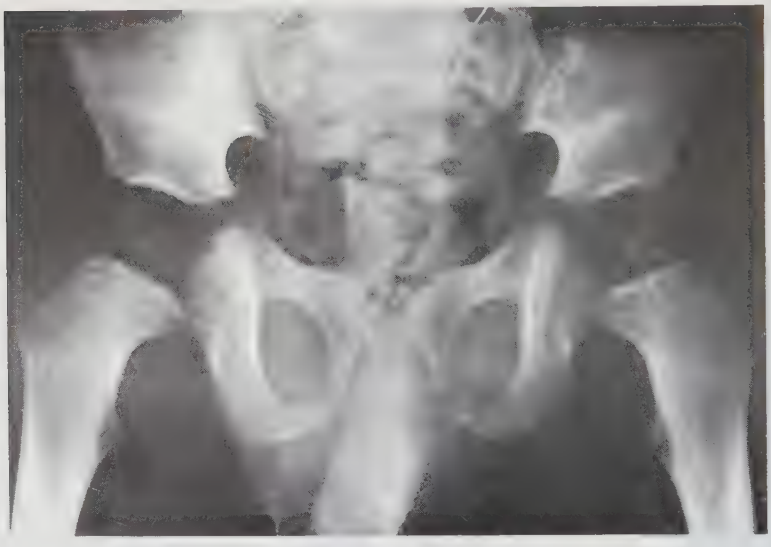


Figure n° 9 : Dysgénésie épiphyso-métaphysaire : remarquer l'aspect crénelé de la métaphyse. Début de déformation en col de hache du col fémoral.

Nous avons évalué l'âge osseux lors de la première consultation dans 34 observations par référence aux clichés radiographiques des os du poignet (ATLAS de GREULICH et PYLE, 156). Dans 33 cas l'âge osseux est inférieur à l'âge statural et dans 22 cas il est inférieur ou au plus égal à la moitié de l'âge statural. Sur 14 observations à début néo-natal, le retard de la maturation osseuse est supérieur ou égal à la moitié de l'âge statural dans 12 cas.

Ces constatations rejoignent celles de MEGEVAND qui note une corrélation très étroite entre le retard de la maturation osseuse et la précocité du début de l'insuffisance thyroïdienne. La formule âge osseux<âge statural<âge chronologique constitue donc l'un des éléments fondamentaux du diagnostic des hypothyroïdies de l'enfant.

Par ailleurs nous avons recherché une corrélation entre l'importance du retard de l'âge osseux et le taux de fixation maximum de l'iode radioactif. Comme les autres auteurs (280) nous n'avons noté aucune relation significative entre ces deux paramètres.

2/ Dysgénésie épiphysaire

Pratiquement pathognomonique de la maladie, la dysgénésie épiphysaire atteint les points d'ossification des extrémités fertiles des os longs et surtout les petits os du carpe et du tarse. Le centre du point d'ossification se présente soit comme un centre unique, d'aspect poreux et fragmenté, soit comme de multiples petits centres siégeant de façon éparse dans le cartilage épiphysaire au lieu de se développer à partir d'une zone dense et centrale (J.C. HOEFFEL). Ces anomalies donnent au point d'ossification un aspect fragmenté, mûriforme et tigré (figures nº 6,7,8 et 9). De nombreuses études (98, 178, 256, 338, 449) ont permis de préciser l'aspect radiologique de la dysgénésie épiphysaire. Une synthèse de tous ces travaux est réalisée dans le rapport de MEGEVAND, MATHIEU et ROYER (280). Elle est généralement symétrique et sa topographie permet de dater approximativement le début de la maladie. La dysgénésie peut également apparaitre au cours du traitement par les extraits thyroïdiens jusqu'à ce que l'âge osseux rejoigne les valeurs de l'âge chronologique ou de l'âge statural (WILKINS, 449).

Nous avons recherché les signes de la dysgénésie épiphysaire au niveau des os du carpe, du tarse et aux extrémités supérieures du tibia et inférieures du fémur. Dans 34 observations comportant un dossier radiologique suffisant, nous avons observé 15 fois une dysgénésie épiphysaire importante.

Les radiographies osseuses étaient normales dans 4 cas. Au contraire de BERTHIER (34) nous avons constaté la grande fréquence de la dysgénésie épiphysaire dans les hypothyroïdies par absence de tissu fixant (9 dysgénésies importantes et 5 modérées sur 17 observations).

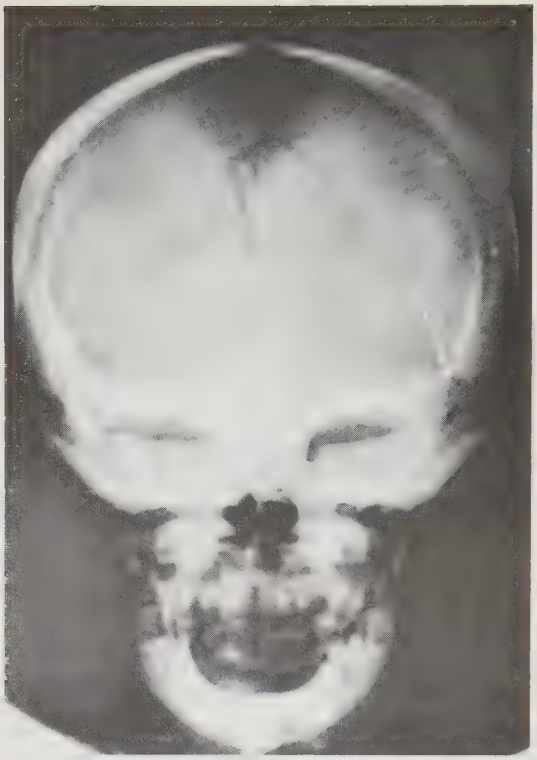


Figure nº 10 : Densification exagérée de la base du crâne réalisant l' "aspect en lunette".

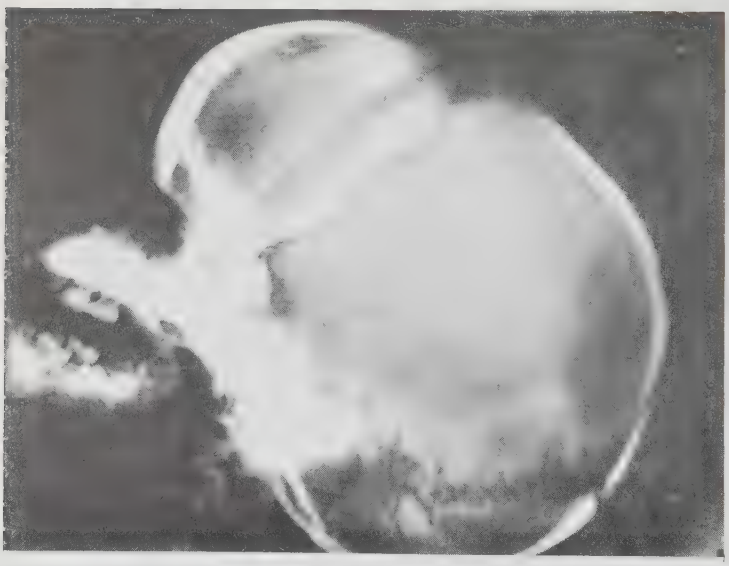


Figure nº 11 : Même malade que le cliché précédent. Remarquer l'hyperdensification de la base qui contraste avec l'ouverture persistante de la fontanelle, les sutures visibles et l'existence de sillons vasculaires. Présence d'os worniens (enfant âgé de 5 ans).

Figure nº 12 : ballonisation de la selle turcique.

Figure nº 13 : Aspect dysgénésique des os du tarse. Noter la dysgénésie métaphysaire.

Figure nº 14 : Déformation vertébrale en forme de bec antérieure (L_3).

Certains problèmes posés par la dysgénésie épiphysaire sont évoqués dans les grands articles de la littérature. La maladie de Perthes-Calvé peut en imposer pour une dysgénésie mais elle est en général,unilatérale et douloureuse (280). Il en est de même de la maladie des épiphysaires ponctuées et du gargoylisme (280, 415). En fait, ces diagnostics sont assez théoriques et l'on peut dire que la dysgénésie épiphyses est pratiquement pathognomonique de l'hypothyroïdie.

3/ Signes dits "accessoires"

Ils ont été bien étudiés par MEGEVAND (280), ROYER (357), SWOBODA (413 à 415) et d'autres auteurs (14, 62, 124). Ces symptomes radiologiques sont généralisés et intéressent les zones du squelette dont la croissance est la plus active (vertèbres, métaphyse, crâne). Ils relèvent autant d'une atteinte dysgénétique que d'un défaut de la maturation osseuse. On les observe à l'extrémité crânio-faciale, aux vertèbres et dans la région métaphyso-diaphysaire des os longs.

a) Signes crânio-faciaux

Le retard de la maturation du massif crânio-facial se traduit par un ensemble de petits signes que l'on trouve souvent si leur recherche est systématique.

- Le retard de fermeture des fontanelles et des sutures sur lequel insiste MEGEVAND (280) est de constatation fréquente (fig. 10 et 11). On décrit également une persistance anormale des os worniens de la voûte du crâne et une visualisation de l'empreinte des circonvolutions cérébrales et des sillons vasculaires (SILVERMAN, 388). A ces anomalies s'associent fréquemment un retard de pneumatisation des sinus sphénoïdal et frontal, l'absence de différenciation des tables interne et externe de la voute crânienne et surtout des modifications de la base du crâne.

- La selle turcique présente quelquefois un aspect ballonnisé qui a été observé par de nombreux auteurs (ROYER et MEGEVAND - 357, SWOBODA - 415, SILVERMAN - 388,. . . .). En position anormalement horizontale sur le plan rectiligne de la base du crâne (280), la selle turcique s'ouvre largement vers le haut (fig. nº 12). Ces images radiologiques sont à rapprocher des observations de BOURNEVILLE et BRICON (53) HERLANT et LINQUETTE (175), JUSTIN-BESANCON et coll. (215), MELNYCK et GREEN (282), RACADOT et PEILLON (331). Elles sont dûes à des modifications hypophysaires analogues à celles que l'on observe après la thyroïdectomie. Ces anomalies sont fonction de la durée d'évolution et de l'intensité de l'insuffisance thyroïdienne. Nous les avons observées dans 3 observations.

- La densification des os de la base et de la voûte du crâne est une anomalie bien connue (ROYER et MEGEVAND - 357, SWOBODA - 415, JEUNE et MULLER - 197, SILVERMAN - 388). La densité du sphénoïde

et du massif pétreux est notablement augmentée. Elle réalise le classique aspect "en lunette" au niveau des rebords orbitaires. La densification exagérée de cette région contraste avec l'absence de pneumatisation des sinus, l'ouverture de la fontanelle et des sutures et la présence des os wormiens (fig. nº 10 et 11).

Nous n'avons jamais rencontré des images d'ostéopétrose aussi importantes que celles rapportées par MEGEVAND, MATHIEU et ROYER (280) Ces auteurs insistent sur l'inconstance et le caractère assez tardif de ce signe. Par contre, sous des aspects plus modérés, la densification anormale de la base du crâne nous a paru être un signe relativement fréquent. Nous l'avons relevé dans 14 observations.

- Le retard de la maturation dentaire concerne moins l'éruption dentaire que la calcification totale des germes de première dentition qui est retardée (280). H.J. ANDERSEN (9) a signalé le retard du développement pré-natal des dents avec déminéralisation, de type intra-utérin, de l'émail de première dentition.

b) Signes vertébraux

Les anomalies de la colonne vertébrale sont dûes au défaut de la maturation osseuse. On a également signalé des malformations vertébrales véritables mais leur fréquence est très réduite (177). Le trouble de la maturation osseuse peut être très discret au début mais il a tendance à déterminer de graves déformations vertébrales (scolioses, cypho-scolioses) si l'insuffisance thyroïdienne n'est pas reconnue. Parmi les différentes images radiologiques que l'on peut rencontrer citons

- L'élargissement de l'espace inter-vertébral avec platyspondylie (signe de BAMATTER, FRANCESCHETTI et KLEIN, 14)

- Les anomalies des vertèbres lombaires intéressant surtout L1 et L2, bien décrites par SWOBODA (413, 415, 417, 418), EVANS (124), CAFFEY (62), ELLIS (119) et BAMATTER (14). Il s'agit d'une hypoplasie des corps vertébraux qui, de profil, prennent des aspects variables : déformation avec bec antérieur marginal ("wedge shaped deformity") ou en tête de marteau (280) pouvant aller jusqu'au spondylolisthésis dans les cas très avancés. (fig. nº 14).

c) Signes métaphyso-diaphysaires

Certaines modifications métaphysaires peuvent passer au second plan derrière l'intensité de l'anomalie épiphysaire. ROYER (280, 357) le premier, a souligné leur importance. Nous avons des images de ce type dans quelques observations de notre série. Il s'agit d'un aspect irrégulier et morcelé de la métaphyse, "en dalle de jardin" (280). Au maximum est réalisée l'image "en forme de hache" au niveau du col du fémur (fig. nº 7,8,9 et 13). On peut observer des lésions du même ordre aux autres métaphyses (extrémités inférieures du radius et du tibia en particulier).

D'autres aspects radiologiques peuvent être décrits, entrant dans le cadre des densifications squelettiques dont il existe des formes totales et des formes partielles. Les condensations osseuses partielles sont les plus fréquentes. Il s'agit d'une augmentation de l'épaisseur des corticales diaphysaires, de périostoses localisées et denses (280), de bandes transversalles métaphysaires. Toutes ces modifications régressent sous traitement par les extraits thyroïdiens. Certains de nos malades présentaient des anomalies radiologiques de ce type.

Au total, le retard de la maturation osseuse est un signe capital surtout si l'âge osseux est inférieur à l'âge statural. La dysgénésie carpo-tarso-épiphysaire a une énorme valeur diagnostique. On doit la rechercher plus particulièrement au pied et au genou pour assurer le diagnostic précoce de l'affection. Enfin, les petits signes que l'on qualifie à tort d'accessoires ont certes un intérêt iconographique mais également une valeur pratique pour dresser le bilan exact des lésions, en particulier vertébrales.

Les méthodes d'exploration de la fonction thyroïdienne se sont multipliées au cours des dernières années dans le but d'une appréciation quantitative plus exacte de l'activité glandulaire. Désormais, le clinicien dispose d'un nombre d'examens important; il doit faire un choix compte tenu de l'urgence de la thérapeutique.

On peut, en simplifiant beaucoup, classer les méthodes d'investigation en cinq groupes selon le type du phénomène biologique étudié :

- Effets périphériques des hormones thyroïdiennes,
- Taux de l'hormonémie,
- Devenir métabolique de l'iode radio-actif,
- Régulation de l'activité thyroïdienne,
- Mécanismes intimes de la synthèse et de la libération hormonale.

Dans ce chapitre nous n'aurons en vue que les trois premiers paragraphes car, d'une part, la régulation hypothalamo-hypophysaire sera abordée au chapitre des formes hautes de l'hypothyroïdie et, d'autre part, les mécanismes intimes de la synthèse hormonale font partie intégrante de l'étude des troubles de l'hormonogénèse. Nous envisagerons également ici, un chapitre spécial d'examens paracliniques particuliers qui échappent à toute classification stricte.

1/ ETUDE DES EFFETS PÉRIPHÉRIQUES DE LA SÉCRÉTION THYROIDIENNE.

On dispose de différents tests qui apprécient l'action tissulaire des hormones thyroïdiennes. Ce sont l'étude du taux du cholestérol sanguin, la mesure du métabolisme basal et le réflexogramme achilléen.

a) Taux du cholestérol sanguin

L'hypercholestérolémie est un signe bien classique depuis les travaux de LESNE, BRISKAS et LARDE en 1935 (244). Nous n'y reviendrons pas. Deux remarques doivent cependant être faites :

- D'une part l'élévation de la cholestérolémie serait classiquement un signe inconstant. Chez 8 hypothyroïdiens, MAN (271) n'observe que 3 fois une cholestérolémie significativement élevée. Plus récemment P. COEUR et coll. (86) ont étudié le taux du cholestérol libre du sérum par une technique semi-quantitative (chromatographie sur couche mince de silice, 86). Ils ont observé sur un total de 47 malades hypothyroïdiens, 7 cas (dont 6 enfants) où le taux du cholestérol libre sérique était effondré voire nul.

Cette constatation ne contredit en rien la notion classique d'augmentation du taux du cholestérol dans l'insuffisance thyroïdienne. D'ailleurs,le cholestérol estérifié était très augmenté chez ces malades. P. COEUR et coll. (86) n'ont trouvé aucune mention de cette anomalie dans la littérature, anomalie qui disparait sous traitement par les extraits thyroïdiens.

- D'autre part, la plupart des auteurs font état d'un âge seuil au dessus duquel la cholestérolémie est pratiquement toujours élevée chez l'enfant hypothyroïdien. BERTHIER (34) note que la cholestérolémie est variable, normale ou élevée, au dessous d'un an et qu'elle est par contre supérieure à 2 g/1 dans presque tous les cas au dessus de cet âge. Pour WILKINS (449, 450) et WARKANY (444) son augmentation n'a de valeur pour le diagnostic que si le taux du cholestérol sérique total est supérieur à 2,50 - 3 g/1.

Nous avons dosé la cholestérolémie avant tout traitement ou lors d'un arrêt thérapeutique dans 35 cas (tableaux nº 5 et 6). Dans 30 cas la cholestérolémie est supérieure ou égale à 3 g/1. Elle est exceptionnellement inférieure à 2 g/1 et, dans ces cas, il s'agit d'enfants âgés de moins de 2 ans. Le seuil nous parait se situer aux alentours de 2 ans car au dessus de cet âge toutes les valeurs se trouvent très nettement au dessus de 2,50 g/1. L'hypercholestérolémie est donc dans notre série un signe d'une très grande constance.

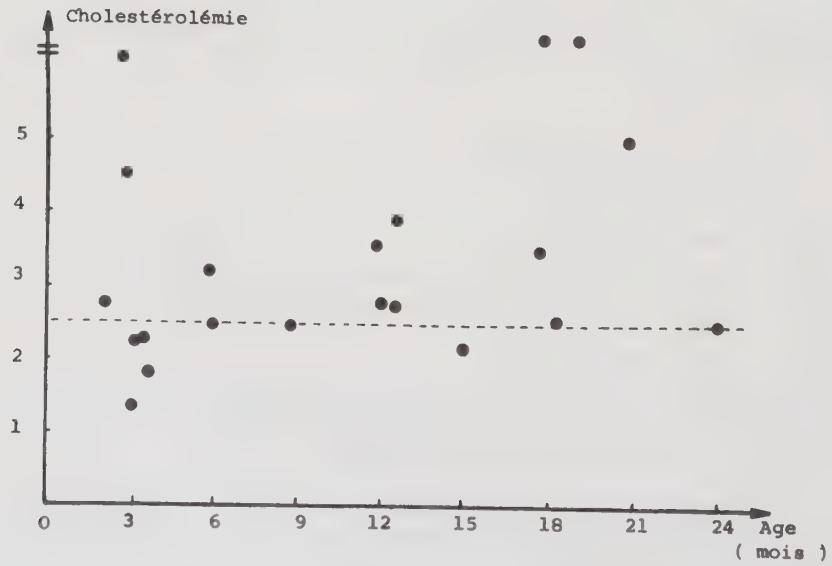


tableau nº 5 : cholestérolémie dosée chez 21 enfants âgés de moins de deux ans : les chiffres observés sont 16 fois supérieurs à 2,50 g/1. (valeurs extrêmes : 1,40 et 7,10 g/1).

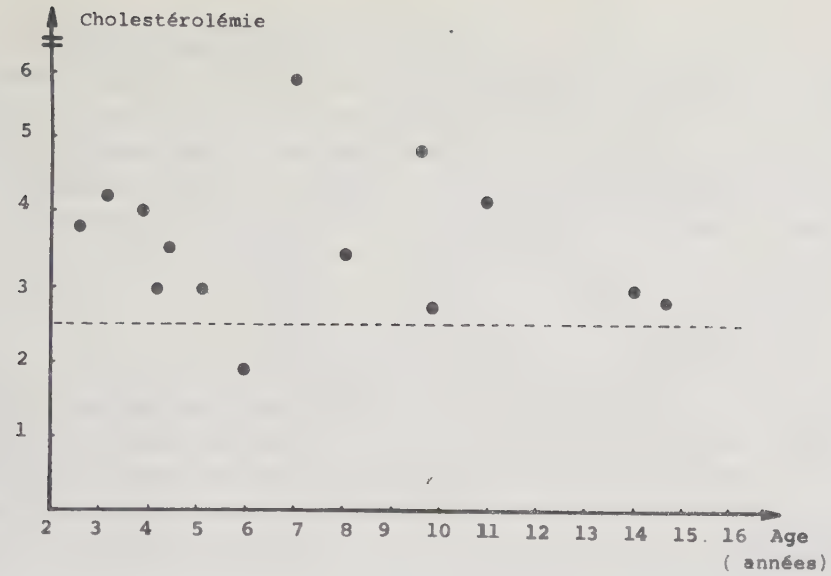


tableau nº 6 : cholestérolémie dosée chez 14 enfants âgés de plus de deux ans. Dans 13 cas les valeurs observées sont nettement au dessus de 2,50 g/1.

Il est classique de citer l'effet du traitement par les extraits thyroïdiens qui fait chuter la cholestérolémie dont le taux s'élève ensuite rapidement si l'on arrête la thérapeutique (WILKINS, 449). Ce test n'a plus à vrai dire qu'une valeur historique.

L'hypercholestérolémie s'accompagne d'une hyperlipidémie d'intensité parallèle avec élévation du taux des phospholipides. Nous avons pu constater de telle hyperliphémies qui peuvent parfois revêtir une grande intensité (observations nº 9, 33, 41 et 49).

b) MÉTABOLISME DE BASE

La mesure du métabolisme de base n'a plus aucune valeur diagnostique. Plusieurs auteurs, dont SHELTON (383), ont noté l'abaissement habituel du métabolisme basal chez l'enfant hypothyroïdien. Actuellement cette mesure, difficile ou impossible chez le jeune enfant, doit être abandonnée au profit de tests plus précis.

c) REFLEXOGRAMME ACHILLÉEN

Le ralentissement des réflexes ostéo-tendineux de l'insuffisant thyroïdien constitue un aspect sémiologique bien connu depuis les premières descriptions de ORD (309) et les travaux de ERB (121). C'est LAWSON (238) qui, le premier, devait affirmer en 1959 la valeur des modifications des réflexes achilléens dans les affections thyroïdiennes. Par la suite les résultats

obtenus par plusieurs auteurs venaient confirmer le travail de LAWSON (SHERMAN - 384, de GENNES et coll. - 145, DUC - 117, CANLORBE et CHEFNEUX - 63). Tout récemment Cl. LEVY (248) a fait une excellente revue générale sur l'apport du réflexogramme dans les dysthyroïdies. Il ressort de l'ensemble de ces travaux que le ralentissement du réflexogramme achilléen, conséquence directe de la carence en hormone thyroïdienne circulante, est l'un des arguments les plus solides pour affirmer le diagnostic d'hypothyroïdie.

- TECHNIQUE

L'examen consiste à enregistrer graphiquement la durée du réflexe achilléen d'un sujet, qui à genou sur une chaise, place son pied de manière à couper le faisceau d'une cellule photo-électrique comprise dans l'intervalle d'un dispositif en forme de "fer à cheval" (photomotographe de GILSON). Les variations de l'intensité lumineuse sont transmises à un électrocardiographe qui enregistre le réflexogramme achilléen ou achillogramme.

- RESULTATS

Le tracé normal est constitué par deux accidents :

. Le premier, de faible intensité, correspond à la percussion tendineuse.

. Le second, beaucoup plus ample, est constitué par deux pentes, ascendante puis descendante (fig. nº 14). La pente ascendante, de durée brève, est dûe à la contraction musculaire. La pente descendante, plus lente, traduit la décontraction du muscle.

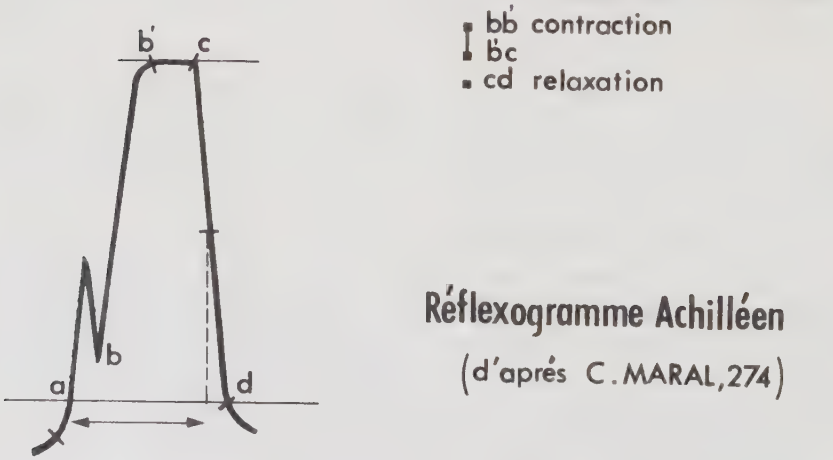
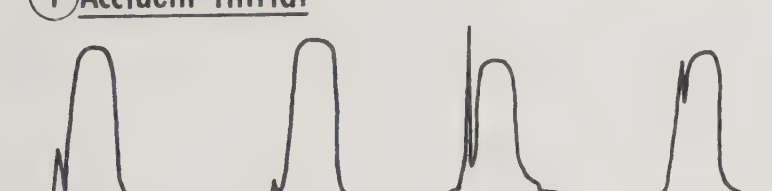


figure nº 14 : Réflexogramme achilléen; tracé normal.

Le choix des tracés doit être très soigneux et il faut éliminer les enregistrements défectueux (ondes bifides à leur sommet, sommets trop arrondis, tracés évoquant une contraction non réflexe du muscle) (tableau nº 7). Une fois ces enregistrements éliminés, il reste une série utilisable faite d'un ensemble de tracés identiques dont la durée est sensiblement la même.

① Accident initial



a - incurvation du segment descendant à sa jonction avec la contraction.

b - amplitude insuffisante.

c - amplitude trop forte.

d - jonction avec la contraction trop haut située.

② Contraction

- abscence de différenciation entre les phases rapide et lente.

③ Jonction Contraction-Relaxation

- absence de cassure nette.

CRITERES DE VALIDITE
REFLEXOGRAMMES DEFECTUEUX (d'aprés C. MARAL, 274)

tableau nº 7 : Aspects défectueux du réflexogramme achilléen.

Le calcul de la valeur de l'achillogramme a été l'objet de nombreuses discussions. LAMBERT (230), CANLORBE et CHEFNEUX (63, 64) ont bien établi que l'allongement du tracé se situe uniquement ou presque sur la décontraction du muscle. On mesure l'intervalle de temps compris entre le premier accident et le moment où la courbe de décontraction arrive à la moitié de sa relaxation. C'est le temps de demi-relaxation dont la durée varie en fonction de plusieurs paramètres dont le plus important est l'âge du sujet. Au cours d'une même série (et même d'une série à l'autre si on enregistre plusieurs séries à des intervalles de temps rapprochés), il existe des variations plus ou moins importantes chez le même sujet. La question est donc de savoir la valeur qu'il convient de retenir.

- Le premier réflexe techniquement satisfaisant (DUC. M et DUC. M.L. 117, 118).

- Le tracé le plus court de la série qui traduit la meilleure performance du muscle (CHEFNEUX, 75).

- La moyenne des 5 ou 6 derniers tracés après avoir éliminé les premiers, même s'ils sont techniquement bons, car ils correspondent au phénomène "d'échauffement musculaire" (SHERMAN, 385).

- La valeur moyenne des dix réflexogrammes de la série. C'est le critère que nous utilisons car "la moyenne de tous les tracés de la série est la valeur la plus probable après avoir éliminé les deux ou trois premiers plus lents" (C. MARAL, 274).

. La valeur obtenue doit être confrontée aux valeurs normales, guère influencées par le sexe (M. DUC et M.L. DUC - 118, LEVY - 248), mais notablement variables en fonction de l'âge. M. DUC et M.L. DUC (118) ont établi les normes dans des tranches d'âge osseux espacées. CANLORBE et CHEFNEUX (63) ont précisé la valeur du réflexogramme par années d'âge de 0 à 4 ans. Ces chiffres sont peu différents de ceux que nous avons obtenus avec notre appareillage et dont C. MARAL (274) fait état dans sa thèse (tableau nº 8).

0 à 1 an	200 à 285 ms
1 à 2 ans	220 à 305 ms
2 à 3 ans	230 à 315 ms
3 à 4 ans	270 à 330 ms
à partir de 4 ans	280 à 350 ms

Tableau nº 8 : valeurs normales du réflexogramme achilléen (d'après C. MARAL, 274)

Il convient d'interpréter le tracé par rapport à l'âge statural et non en fonction de l'âge chronologique. En effet, les valeurs du réflexogramme chez les sujets atteints de retards staturaux et exempts de toute atteinte thyroïdienne sont en accord avec l'âge statural.

- VALEUR

Chez l'enfant hypothyroïdien le réflexogramme est allongé dans la majorité des cas. Il autorise une grande sécurité dans le diagnostic puisqu'il permet d'affirmer la maladie dans 90% à 94% des cas selon les auteurs SHERMAN (384, 385), LAWSON (238), MARAL (274). SHERMAN (384, 385) pense même que la mesure du réflexogramme achilléen est un moyen de diagnostic plus sûr que l'étude de la fixation de l'iode radio-actif et que le dosage du P.B.I. dont les perturbations sont significatives seulement dans 87 à 78% des cas d'après cet auteur. Récemment, TUBIANA et coll. (430) ont effectué une étude comparative chez 200 malades. Il apparait que la valeur diagnostique du réflexogramme achilléen est égale à celle du traçage à l'iode et du P.B.I.

Non modifié dans de nombreux états morbides (hyponatrémies, hypoprotidémies, acromégalie, diabète insipide, rachitisme, retards de croissance. . . . .) et très simple à réaliser, le réflexogramme achilléen est donc un moyen de diagnostic fort utile dans les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant. Notons enfin que l'épreuve peut être sensibilisée par la tri-iodothyronine et la vitamine B 12, ce qui n'est pas sans intérêt dans le cas des formes frustes.

Cependant plusieurs auteurs ont récemment discuté la valeur du réflexogramme achilléen qui paraissait pourtant bien établie. G. COSTIN, S. KAPLAN et S.M. LING (91) ont publié dans le "Journal of Pediatrics" une étude portant sur 480 mesures chez des enfants normaux et chez les malades hypo ou hyperthyroïdiens, en comparaison avec les résultats des explorations classiques (dosages du P.B.I., du B.E.I. et de la T3). Ils ont observé une bonne concordance des différents examens dans 51% des cas seulement. Sans pouvoir expliquer les raisons de ces discordances, les auteurs pensent que la durée du réflexogramme achilléen est sous la dépendance d'autres conditions que les facteurs strictement thyroïdiens. Ces résultats demandent à être confirmés par des travaux ultérieurs.

2/ ETUDE DE L'HORMONÉMIE

Depuis les travaux de SANDELL et KOLTHOFF en 1937, l'étude de l'hormonémie thyroïdienne a fait des progrès considérables. Initialement, on a eu recours au dosage global de l'iode extractible par le butanol. Puis l'utilisation des résines échangeuses d'ions a permis de mesurer de façon plus exacte la fraction hormonale. Grâce à des techniques plus récentes, il est possible de connaitre de façon encore plus précise la teneur du sérum en iode hormonal, en particulier le taux des hormones libres.

Chez l'individu normal, les hormones thyroïdiennes circulantes existent sous deux formes, liée à des protéïnes vectrices d'une part, et à l'état libre, d'autre part.

. Les hormones liées sont la T4 (3-5-3'- 5' ,tétraiodothyronine ou thyroxine), la T3 (3-5-3' tri-iodothyronine) et d'autres composés présents seulement à l'état de traces (T'3 ou 3-3' -5' tri-iodothyronine, 3-3' diiodothyronine). La T4 et la T3 représentent respectivement 90% et 6% de la sécrétion hormonale. Elles sont transportées par des protéïnes vectrices qui sont la T.B.G. (thyroïd-binding-globulin), la T.B.P.A. (thyroïd-binding-pre-albumin) et le sérum-albumine. Ces protéïnes, dont certaines ont pu être purifiées (T.B.G.), ont une grande affinité pour les hormones thyroïdiennes. La T.B.G. en transporte 60% sous forme de T4 et de T3, la T.B.P.A. 30% (uniquement T4) et la sérumalbumine seulement 10% (T4). A l'état normal, les protéïnes vectrices ne sont pas saturées et les possibilités de fixation hormonale sont très importantes. Ainsi, d'une manière physiologique, il existe sur la T.B.G. de nombreux sites libres capables "d'accepter" la fixation de molécules hormonales.

. Les hormones libres existent à un taux très faible dans la plasma, taux qui correspond à 1/2 000 de l'hormonémie circulante. Cette fraction a néanmoins une importance capitale puisqu'elle représente la forme physiologiquement active, les hormones liées aux protéïnes étant dénuées de toute action hormonale. Il existe un état d'équilibre entre ces deux états, libre et lié. On soupçonne l'existence de mécanismes régulateurs permettant à chaque instant la transformation d'hormone liée en hormone libre en fonction des besoins cellulaires périphériques.

Il existe enfin une très faible quantité d'iodure circulant. Son transit plasmatique est très rapide même en cas de surcharge iodée car il est, soit éliminé par le rein, soit capté par la thyroïde.

Telle est la mise en place du POOL IODE CIRCULANT. On voit que les techniques d'exploration s'adressent d'une part, aux hormones liées aux protéïnes et aux hormones libres d'autre part. Nous envisagerons successivement les différentes méthodes de dosage en mettant l'accent sur les plus récentes.

a) ETUDE DES HORMONES LIÉES AUX PROTÉINES

- P.B.I. (protein-bound-iodine)

Il correspond à l'iode protéïque du sérum dont le taux normal est compris entre 4 et 8 gammas/100 ml. de sérum. Chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré, ces valeurs sont notablement plus élevées pendant la première semaine comme l'ont montré DANOWSKI (95) et CHADD (67). D'après les mesures effectuées par ces auteurs, il n'est pas rare que les chiffres atteints soient de 10 à 14 gammas %. Après la première semaine ces taux reviennent progressivement à la normale.

Dans l'insuffisance thyroïdienne le taux du P.B.I. est souvent effondré comme nous l'avons observé chez plusieurs de nos malades. Cependant cette mesure n'est pas exempte de critiques dont les principales sont :

. La longueur et la difficulté du dosage qui nécessite un appareillage complexe et couteux.

. La possibilité d'observer des valeurs basses du P.B.I. en dehors de toute hypothyroïdie. C'est le cas de certains états pathologiques (syndromes néphrotiques) ou de prises médicamenteuses particulières : aspirine, salicylates, diphényl-hydantoïnes (in 322).

. L'existence de valeurs élevées sans rapport avec l'existence de composés hormonaux actifs. De tels faits ont été rapportés dans la thyroïdite de HASHIMOTO (322), dans certains troubles congénitaux de l'hormonosynthèse (322) et surtout après l'absorption de substances riches en iode (aliments, produits de contraste. . . .). A cet égard, il n'est pas sans intérêt de rappeler que l'iode minéral et les composés iodés hydrosolubles sont rapidement éliminés en 3 ou 4 semaines tandis que leur administration dans certaines conditions (voie intra-musculaire ou intra-rachidienne, forme huileuse) perturbe encore le dosage du P.B.I. dix ans ou plus après leur prescription. Toutes ces raisons mettent l'accent sur certaines discordances apparentes et soulignent l'intérêt des autres méthodes de dosage.

- B.E.I. (BUTANOL-EXTRACTIBLE-IODINE)

Le dosage du B.E.I. explore spécifiquement les composés iodés doués d'une action hormonale. Le principe de la méthode est basé sur l'aptitude des alcools, le butanol en particulier, à rompre les liaisons chimiques qui unissent les hormones aux protéïnes porteuses (TAUROG et CHAIKOFF). Les composés iodés solubilisés par le butanol sont les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) mais également les iodures et les iodotyrosines qu'il est facile d'éliminer en utilisant des réactifs alcalins. En définitive seules les iodothyronines (T4 et T3) demeurant en solution dans le butanol peuvent être dosées.

Les valeurs moyennes, égales à 80% des valeurs du P.B.I., sont comprises entre 3 et 7 gammas/100 ml. de sérum.

L'intérêt de ce dosage est de donner une valeur très exacte de l'iode hormonal. En effet, les protéïnes iodées anormales des thyroïdites et les iodotyrosines des troubles de l'hormonosynthèse par insuffisance en désiodase ne sont pas dosées par cette technique. Cependant cette méthode n'est pas sans inconvénient : d'une part, elle est longue et difficile; d'autre part elle peut être faussée par certaines prises médicamenteuses (322). Les produits de contraste influencent également le dosage.

- DOSAGE DE L'IODE HORMONAL PAR CHROMATOGRAPHIE SUR RÉSINES ÉCHANGEUSES D'IONS.

L'utilisation des résines échangeuses d'ions à partir des années 1959 - 1960 a permis de doser l'iode hormonal de façon plus commode et plus exacte. GALTON et PITT-RIVERS ont utilisé une technique de chromatographie basée sur l'élution progressive des composés iodés à l'aide de tampons acétiques de pH décroissant (cités par Mme M. PIETTE, 322). A des pH respectifs de 1,6 - 3 - 2,2 et 1,4, ils éluaient successivement la thyroglobuline, la monoiodotyrosine, la diiodotyrosine et enfin les iodothyronines T3 et T4.

En fait la technique la plus commode est celle proposée en 1960 par BLANQUET, MEYNIEL et SAVOIE (38). Avec deux colonnes Dowex superposées, ces auteurs ont pu séparer les composés iodés du plasma en trois fractions :

. L'iode hormonal est retenu par la colonne supérieure Dowex 50.

. L'iode minéral, retenu par la colonne inférieure, est ensuite dosé par la méthode de SANDELL et KOLTHOFF.

. L'iode organique non hormonal qui traverse les deux colonnes Dowex est dosé directement sur le filtrat.

Le taux de ces différentes fractions peut être exprimé en gamma %. On peut également donner les résultats selon le pourcentage des fractions. Les valeurs normales sont les suivantes :

. Fraction I (iodures) : 45 à 70%
. Fraction II (composés iodés non hormonaux) : 4 à 13%
. Fraction III (fraction hormonale) : 25 à 43%

Le taux de l'iode hormonal correspond à celui du B.E.I. Cependant la séparation sur résines à l'intérêt d'être une technique rapide et reproductible. L'utilisation d'appareils automatiques (321) augmente encore ces avantages de sécurité et de fidélité dans les résultats. D'autre part, grâce à cette technique, les risques d'erreur qui peuvent fausser l'évaluation du P.B.I. et du B.E.I. sont diminuées (surcharge médicamenteuse, protéïnes iodées anormales) :

Une autre technique de mesure de l'iode 127 est le dosage par activation neutronique qui peut être fait sur des quantités de sang très minimes (MILLET et coll., 283) et qui permet d'apprécier les fractions iodées plasmatiques (iode total, iode protéïque et iode hormonal. Il s'agit d'une méthode sure et reproductible (KELLERSHOHN et coll. 220).

- TEST DE HAMOLSKY ET SES VARIANTES

Le test de HAMOLSKY permet d'évaluer de façon indirecte le taux de l'hormonémie en appréciant le degré de saturation des protéïnes vectrices (T.B.G.). Depuis les travaux initiaux de HAMOLSKY et coll. (168, 169 170), ce test a fait l'objet de nombreuses modifications dans le but d'une amélioration de la technique (111, 133, 286, 408, 409, etc. . .). Comme le remarque Cl. LEVY (247), il est apparu une certaine confusion car les modalités techniques et l'expression des résultats sont variables d'un auteur à l'autre. Nous exposerons tout d'abord le test de HAMOLSKY tel qu'il a été décrit par l'auteur, puis les diverses variantes qui ont été proposées.

. TEST DE HAMOLSKY

- DESCRIPTION

On met en présence les hématies du malade (vecteur passif), le sérum du malade à étudier et une quantité connue de T3 radio-active va donc se trouver en présence de deux sortes de sites libres sur lesquels elle peut se fixer :

- d'une part la T.B.G. qui constitue le site préférentiel (35)
- d'autre part les globules rouges, site secondaire (35).

Pour une meilleure compréhension des mécanismes du test, il faut signaler que l'affinité de la T4 pour la T.B.G. est plus forte que celle de la T3, de sorte que la T3 exogène marquée ne risque pas de déplacer la T4 endogène de sa liaison avec la protéïne vectrice.

La T3 marquée ira donc se fixer de façon préférentielle sur les sites libres de la T.B.G. du sérum à tester. Une certaine quantité se fixe sur les globules rouges, mais secondairement, car son affinité pour la protéïne vectrice est plus forte.

Dans l'insuffisance thyroïdienne, la T.B.G. est peu saturée du fait de la diminution de l'hormonémie. La majeure partie de la T3 marquée exogène se fixe sur la protéïne et peu sur les globules rouges. On dit que le transfert "in vitro" de la triiodothyronine marquée sur les globules rouges est diminué.

- RESULTATS

On exprime le résultat en calculant le rapport radioactivité des hématies/radioactivité du sang total et en faisant intervenir un facteur de correction qui est fonction de l'hématocrite. La formule (32) utilisée pour le calcul est :

$$X = \frac{G.R. \times \frac{100}{H}}{S} \times 100$$

(où G.R. est le nombre de coups/minutes donné par les hématies lavés, S, le nombre de coups/minutes donné par le sang total et H, l'hématocrite).

Chez le sujet normal les chiffres varient entre 11 et 18-20 %. Dans les insuffisances thyroïdiennes les valeurs obtenues sont généralement inférieures à 10 %.

. DÉRIVÉS DU TEST DE HAMOLSKY

Divers auteurs ont essayé de simplifier le test et d'améliorer la technique en modifiant les qualités de l'absorbant.

- UTILISATION DE GLOBULES ROUGES 0 Rh -

à la place des globules rouges du malade (DEVAUX, 111) et emploi du sérum au lieu du sang total. Dans cette technique, que l'auteur a appliquée à la pratique pédiatrique, le calcul des résultats utilise une formule différente de celle employée par HAMOLSKY. Le chiffre obtenu a une valeur constante quel que soit l'âge du malade.

- UTILISATION DE RÉSINES ÉCHANGEUSES D'IONS

Dès 1958 MITCHELL et O'ROURKE (285, 286) ont proposé l'emploi de résines échangeuses d'anions pour fixer l'hormone radioactive. Ces méthodes, commodes et fidèles, ont également été utilisées par STERLING et TABACHNIK (408, 409, CLARK (80), NAVA et De GROOT (in 32).

Les résultats varient avec les auteurs, les normes étant fonction de l'installation de comptage isotopique (247). En moyenne, les valeurs obtenues chez le sujet euthyroïdien sont de 35% ($\pm$ 3%). Dans l'insuffisance thyroïdienne les chiffres s'abaissent aux alentours de 27% ($\pm$ 5%).

- TECHNIQUE DE HERBERT.

Cet auteur a proposé en 1965 une variante du test de HAMOLSKY où l'absorbant est du charbon partiellement saturé d'hémoglobine. Cette technique, modifiée par LEWIS, BRAVERMAN et Coll. a été utilisée récemment par FRANCOIS et coll. (133) chez 400 sujets. Ils ont obtenu des résultats en corrélation significative avec les valeurs du P.B.I.

- DETERMINATION DE LA T.B.G. (WALFISH, in 32).

L'adjonction de T4 stable à l'ensemble du test de HAMOLSKY permet d'observer un transfert de la T3 marquée vers les hématies. Ce déplacement augmente si l'on fait croître les quantités de T4 ajoutées. On peut ainsi calculer la capacité de saturation de la T.B.G. (32).

- Test éponge-résine ou TRIOSORB (425). L'inconvénient majeur des résines résidait dans l'inégalité du pouvoir absorbant d'une série à l'autre ce qui obligeait à "refaire des témoins à chaque série". Il existe dans le commerce des préparations stables où la résine est incluse dans les pores d'une petite éponge. La durée du contact entre la T3 marquée et la résine est notablement diminuée en raison de la grande surface de contact avec le sérum à étudier (BLANQUET 41). La durée du test est de une heure environ. Avantage appréciable, l'examen n'est pas perturbé par les substances qui rendent ininterprétables la fixation de l'iode radioactif. Cependant il peut être faussé par certaines médications qui peuvent être d'un emploi courant chez l'enfant (salicylates, pénicilline à doses massives) et par des situations particulières (hépatites, affections rénales sévères, diminution du taux des protéïnes vectrices, menstruation).

Pour BLANQUET et coll. (41) les valeurs normales se situent entre 25 et 35% tandis que chez l'hypothyroïdien les chiffres sont aux alentours de 20 - 25%. Mais les résultats sont légèrement différents d'un laboratoire à l'autre. Pour le Service d'Exploration Fonctionnelle par les Radioisotopes (Professeur A. BRU), la normale varie entre 25 et 38%. La zone d'hypothyroïdie est au dessous de 25%.

- Thyro-binding-index. SCHOLER (378) a mis au point en 1961 une autre variante du test de HAMOLSKY qui consiste à fixer de la T3 marquée sur la résine. Le sérum à étudier est ajouté secondairement. Plus la T.B.G. sera saturée en T3 endogène, plus le liquide surnageant sera riche en T3 marquée. On exprime les résultats par rapport à un sérum normal. La zone d'euthyroïdie se place entre 0,9 et 1,1. Des valeurs supérieures à 1,1 sont en faveur d'une insuffisance thyroïdienne.

Tel est le test de HAMOLSKY. Les nombreuses améliorations qui lui ont été apportées ne sont en fait que des modifications de détail. Elles ne changent en rien le principe du test dont les avantages sont nombreux :

- Il n'est pas affecté par une surcharge iodée.

- Il est effectué in vitro et ne nécessite aucune administration d'isotopes ce qui augmente encore son intérêt en pratique pédiatrique.

- Enfin tous les auteurs soulignent sa simplicité et sa fidélité. SCHOLER (378); cité par LEVY, 247) a observé une corrélation de 90% avec les diagnostics cliniques définitifs. L'utilisation du test TRIOSORB permet encore d'améliorer ces résultats. En fait ce test n'est pas exempt de critiques qu'il faut toutefois nuancer. Il n'explore en effet que la saturation des protéïnes vectrices et il faut avoir éliminé toute anomalie de la T.B.G., acquise (hypoprotidémies des néphroses) ou congénitale (insuffisance de la T.B.G. liée au chromosome X, décrite par NICOLAI et SEAL). Mais surtout, il apparait fondamental d'apprécier directement le taux de la thyroxine dont la mesure à l'état lié ou surtout libre n'était jusqu'ici possible que dans les laboratoires de recherche.

- MESURE DU TAUX DE LA THYROXINE (T4) OU TETRASORB (425)

La thyroxine totale (T4) est représentée par la somme de deux fractions d'inégale importance : d'une part la T4 libre qui représente 3 ng/100 ml et d'autre part la T4 liée aux protides qui se prête davantage au dosage.

Le principe repose sur la mesure du déplacement d'une quantité connue de T4 125, préalablement fixée par une quantité connue de T.B.G. par la thyroxine du sérum du malade. Il y a transfert d'une fraction de la T4 125 sur l'éponge dont on détermine la radioactivité. Les résultats sont évalués par référence à une courbe témoin.

Il s'agit d'une méthode de réalisation simple, rapide (20 dosages sont possibles en deux heures) et très précise (41). BLANQUET et coll. (41) ont effectué une étude comparative d'où il ressort que le TETRASORB est plus rapide et plus fidèle que le dosage de l'iode 127. Pour ces auteurs la concordance des résultats avec les données cliniques est excellente. Tout malade dont la T4 - Test est inférieur à 3,45 gammas/100 ml est hypothyroïdien avec une probabilité de 100%.

b) ETUDE DES HORMONES LIBRES

Nous envisageons dans ce chapitre le dosage de l'hormonémie libre qui ne se conçoit encore que dans le cadre des laboratoires de recherche et la mesure de l'index de thyroxine libre (I.T.L.); proportionnel à la quantité d'hormone libre cet index est très simple à déterminer à partir des chiffres du T3 - Test résine et de l'iodémie hormonale.

- THYROXINE LIBRE (T4)

INGBAR, BRAVERMAN et coll. (188), STERLING et BRENNER (in 32) ont utilisé la dialyse pour séparer la T4 liée aux protéïnes de la T4 libre. Le marquage isotopique est effectué soit "in vivo", mais les doses d'Iode 131 nécessaires sont fortes, soit "in vitro" en ajoutant de la T4 131 au plasma à étudier. INGBAR (188) effectue deux dialyses successives de façon à éliminer la contamination par l'iodure marqué. Lors de la seconde

opération le premier dialysat qui contient la T4 131 libre et l'iodure marqué est mélangé à un égal volume de plasma normal. La T4 libre va se fixer sur les protéïnes vectrices du plasma normal et seul l'iodure diffuse à travers la membrane de dialyse. La différence de radioactivité avant et après la seconde opération fournit le taux de la T4 libre.

- TRIODOTHYRONINE LIBRE (T3)

CAVALIERI et SEARLE (cités par BESSON, 32) ont appliqué à la T3 la technique précédente. Les résultats seraient meilleurs que ceux fournis par le test de HAMOLSKY mais la durée de l'opération est longue (environ 24 heures).

- INDEX DE THYROXINE LIBRE.

Le taux de la T4 libre apparait proportionnel à un paramètre facile à mesurer à partir des résultats du Triosorb et de l'iodémie hormonale. C'est la conclusion des travaux de CLARKE et HORN repris en 1970 par SAVOIE et MASSIN (368). Ces derniers ont effectué plus de 1 000 mesures chez des sujets normaux, hyper et hypothyroïdiens. La moyenne des I.T.L. de 121 sujets normaux est de $4,21 \pm 0,81$. Chez 61 malades atteints d'hypothyroïdie spontanée, les valeurs moyennes observées ont été de $0,77 \pm 0,52$. Fait essentiel, la séparation du groupe des sujets hypothyroïdiens de celui des individus normaux (chevauchement réel avec la normale de l'ordre de 0,5%) est très net (368).

Dans le même but BLANQUET et coll. (41) ont proposé d'évaluer le facteur de thyroxine libre (F.T.L.) qui est égal au rapport suivant :

$$\frac{\text{Triosorb} \times \text{Tétrasorb}}{32}$$

où le Tétrasorb est exprimé en microgramme d'iode 127/100 ml. La moyenne des résultats obtenus chez le sujet normal est de $5,23 \pm 1,10$. Il permet également de séparer avec beaucoup de netteté les hypo et les euthyroïdiens. Chez les insuffisants thyroïdiens, la moyenne des résultats est de $2,03 \pm 0,65$. Il existe une probabilité de 100% pour que les valeurs inférieures à 2,68 correspondent à une hypothyroïdie.

3) ETUDE DE LA CAPTATION ET DE LA LIBÉRATION DE L'IODE RADIO-ACTIF

a) GÉNÉRALITÉS

HERTZ et coll. (in 104) et surtout HAMILTON et coll. (166) ont été les premiers, en 1938-1939, à utiliser l'iode radioactif dans l'exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. L'exploration isotopique in vivo a été pendant de nombreuses années le seul moyen d'assurer le diagnostic d'hypothyroïdie. Les méthodes d'investigation biochimique sont venues heureusement compléter les renseignements qu'elle fournit.

Nous envisagerons successivement la technique et les résultats de la méthode isotopique.

b) TECHNIQUE

- ISOTOPES UTILISÉS.

Le radio-iode est le modèle parfait du traceur radioactif, Il se répartit de façon uniforme dans les espaces de diffusion de l'iode stable. Il n'interfère pas dans le métabolisme thyroïdien car il est employé en quantité pondérale négligeable. Enfin il émet généralement un rayonnement gamma suffisant qui permet son repérage de l'extérieur. A côté de l'iode 131, plusieurs radioéléments peuvent être utilisés.

. L'iode 131 est le plus employé. Sa période (8 jours) est suffisamment longue pour autoriser des épreuves prolongées. Elle est assez brève pour n'entrainer qu'une irradiation minime avec les doses utilisées pour le diagnostic. L'énergie de son émission gamma (360 KeV) se prête facilement à l'exploration scintigraphique.

. L'iode 132, de période très courte (2 h 30) délivre à l'organisme une dose bien moindre que celle de l'isotope 131. Il a cependant de nombreux inconvénients. Il autorise une étude satisfaisante de la fixation mais seulement jusqu'à la 6ème heure ce qui est loin d'être toujours suffisant. Son utilisation pour l'étude morphologique est extrêmement difficile car la très forte énergie de son émission gamma (1,7 MeV) pose de délicats problèmes d'appareillage. Enfin sa durée de vie très courte ne permet pas l'étude de la sécrétion hormonale.

. L'iode 128, cité pour mémoire, a une période encore plus courte que l'isotope précédent (25 minutes). Il a les mêmes avantages et les mêmes inconvénients (plus nombreux) que le précédent.

. L'iode 125 est caractérisé par sa longue période (60 jours) permettant une exploration prolongée ce qui est d'une grande commodité pour l'étude dynamique du métabolisme. Par contre l'absorption de son rayonnement gamma, par le tissu avoisinant empêche l'obtention de bonnes images scintigraphiques.

. Assez récemment plusieurs auteurs ont utilisé le Technetium 99 m (24, 48, 50, 85, 287, 313, 431). Cet isotope, émetteur bêta du Molybdène est d'un intérêt certain en pratique pédiatrique. Ses caractères physiques et biologiques sont en effet tout à fait particuliers :

- Sa période est courte (6 Heures)
- Son émission gamme pure (140 KeV) est suffisante pour permettre aisément la scintigraphie.

- Il n'interfère pas avec les diverses étapes de la biosynthèse hormonale. En effet, sous forme de pertechnétate (Tc 04) son devenir dans l'organisme est voisin de celui des iodures. Il est capté par la glande thyroïde et sa concentration y est maximale au bout de 30 à 60 minutes.

- Son temps de séjour dans la glande thyroïde est réduit car, non organifié, il la quitte très rapidement. Son élimination peut être accélérée par l'administration de perchlorate.

- Par contre, il a deux inconvénients. D'une part sa concentration thyroïdienne n'est que de 2% ce qui est insuffisant pour avoir une idée exacte de la fixation. D'autre part sa fixation au niveau des glandes salivaires oblige à certaines précautions dans la réalisation de l'image morphologique. L'application scintigraphique de ce radioélément parait être d'un grand intérêt chez l'enfant et chez le nourrisson, car son inoccuité est pratiquement absolue.

EN PRATIQUE PEDIATRIQUE, le choix d'un isotope est soumis à plusieurs impératifs car il convient d'obtenir le maximum de renseignements au prix de l'irradiation la plus infime.

L'isotope 125 a des indications très particulières. L'iode 128 n'a pas d'intérêt particulier. En définitive, les seuls radioéléments utilisables sur une grande échelle sont l'iode 131, l'iode 132 et le Technetium 99 m.

L'iode 132 doit être classiquement réservé à l'enfant. En fait comme le souligne SWYNGEDAUW (418) il "suffit de réduire suffisamment les doses d'iode 131 pour qu'on ne puisse incriminer une irradiation excessive". D'ailleurs on est obligé d'utiliser des doses plus fortes d'iode 132 si l'on veut ultérieurement obtenir une scintigraphie dont la qualité sera loin d'être parfaite. De fait, de nombreuses écoles n'utilisent pratiquement que l'iode 131 car il est l'isotope le plus maniable (418). Avec des doses employées il n'a jamais été observé d'incident majeur. Cependant le technetium 99 m doit être considéré comme un traceur de choix dans l'étude morphologique de la thyroïde (50). L'emploi successif de l'iode 132 (courbe de fixation) et de technetium (scintigraphie) permet de réaliser une exploration complète du corps thyroïde au prix d'une irradiation négligeable (PARMENTIER et coll., 24, 313).

- DOSES

Il faut enfin signaler que les doses traceuses employées sont très différentes selon l'examen projeté. A titre d'exemple on utilise habituellement 5 à 10 microcuries d'iode 131 pour l'épreuve de fixation ce qui correspond à une dose thyroïde de 35 rads et à une dose au centre de l'organisme de 50 rads. Pour une gammagraphie il faut donc 20 micro-curies. La dose nécessaire passe à 50 micro-curies pour l'étude de la radioactivité sanguine et à 200 micro-curies pour l'étude chromatographique du plasma (PEREZ, 316).

- ENREGISTREMENT

L'ingestion de la dose traceuse a lieu le matin à jeûn. La radioactivité de la région thyroïdienne est enregistrée au moyen d'un compteur à scintillations. On retranche une partie de la radioactivité mesurée au niveau de la cuisse, valeur qui correspond à la radioactivité des tissus extrathyroïdiens du cou. La radioactivité thyroïdienne, ainsi corrigée et exprimée en coups/minute, est transformée en un résultat chiffré en micro-curies. Il, suffit pour cela de mesurer le nombre de coups/minute délivré par une "thyroïde fantôme" contenant une dose connue de radioélément.

La majorité des auteurs s'est contentée pendant longtemps d'une seule mesure effectuée soit précocément (1ère, 2ème ou 6ème heure) soit plus tardivement (24ème heure). ZARA (457) insiste sur l'intérêt d'une étude cinétique de la fixation et de la libération de l'iode radioactif grâce à une série de mesures à la 2ème, 6ème, 24ème et 48ème heure, des mesures ultérieures jusqu'au 8ème jour étant possibles.

Toutes nos explorations ont été réalisées avec l'iode 131. Les mesures ont été effectuées à la 1ère, 6ème, 24ème et 48ème heure et quelquefois plus tardivement. (Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle par les Radioisotopes - Professeur A. BRU).

c) RÉSULTATS

L'exploration isotopique du corps thyroïde permet une série d'examens dont le plus utilisé est l'étude de la courbe de fixation. Nous envisagerons successivement :

- La courbe de fixation,
- Les autres techniques de mesure,
- La scintigraphie,
- L'étude de la sécrétion hormonale,

- COURBE DE FIXATION

Après avoir précisé les caractéristiques de la courbe normale, nous décrirons les courbes de type hypothyroïdien puis certains aspects d'interprétation plus délicate.

. COURBE NORMALE

La fixation croit régulièrement, passe par un maximum généralement situé entre la 24ème et la 48ème heure puis se maintient en plateau strict ou légèrement décroissant pendant une huitaine de jours (tableau nº 9).

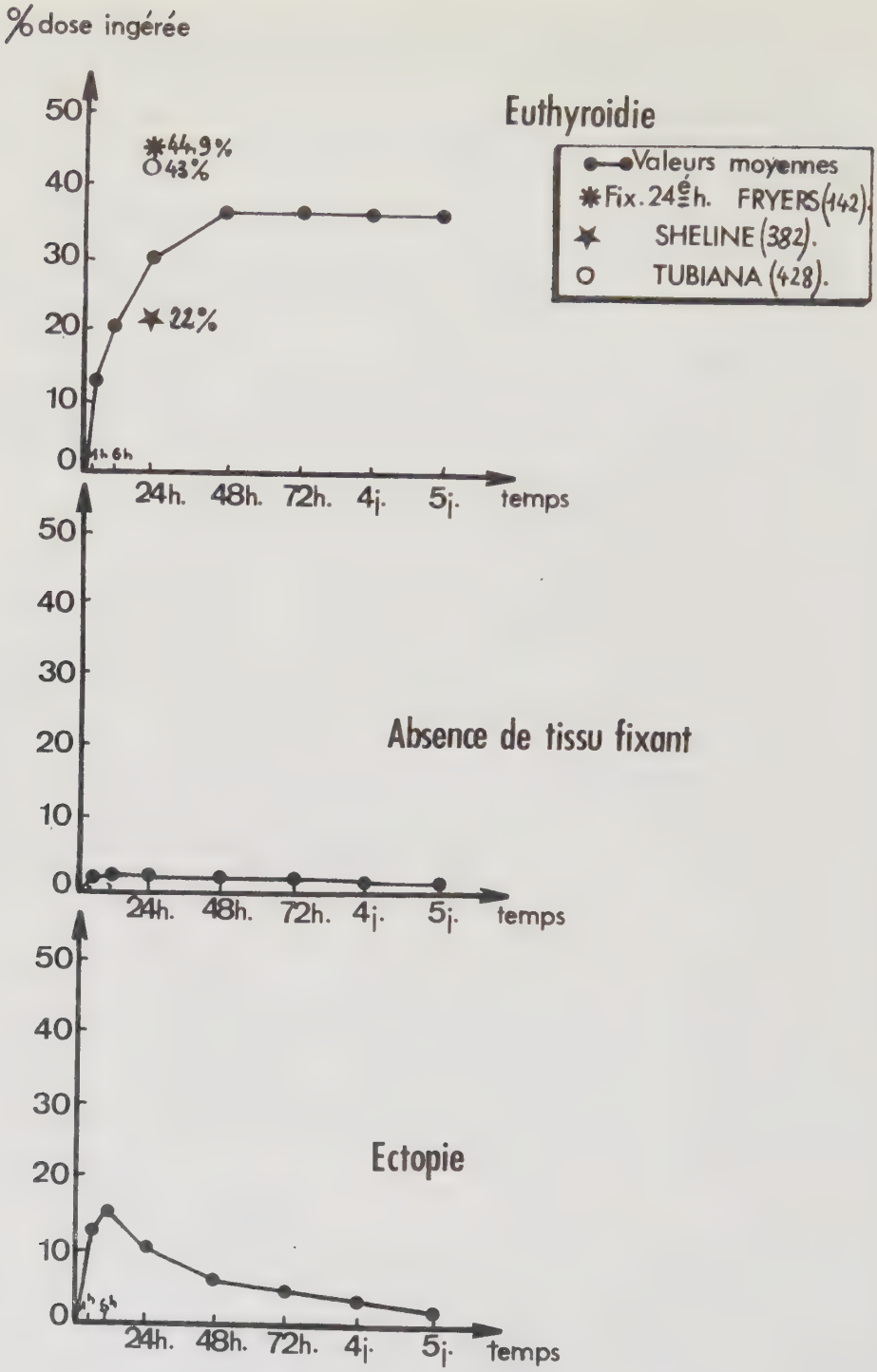


tableau nº 9 : La courbe de fixation du radio-iode; valeurs normales (en haut) : noter les valeurs extrêmes de la fixation à la 24ème heure selon FRYERS (142), SHELINE (382) et TUBIANA (428).

On décrit deux parties à cette courbe :

- La branche ascendante qui traduit l'avidité de la glande pour l'iode. Elle est appréciée par la vitesse de captation et surtout par la valeur du taux maximum de fixation.

- La branche descendante reflète l'importance et la rapidité de la libération hormonale. Pour H. BANSI (15) la rapidité de sécrétion des hormones thyroïdiennes et le "turn over" ou débit périphérique de l'hormone dans les tissus, peuvent être appréciés par le degré d'inclinaison de la courbe descendante, mesuré sur papier semi-logarithmique. L'auteur considère ce paramètre comme " l'un des éléments fondamentaux du diagnostic des dysthyroïdies".

Le paramètre principal est le taux maximum de fixation. Plusieurs auteurs se sont attachés à préciser son niveau. La valeur moyenne à la 24ème heure est comprise entre 44,9 % (FRYERS et coll., 142) et 22,1 % (SHELINE et coll., 382). TUBIANA (427) observe un taux moyen de 43 %. Dans l'ensemble la fixation peut être considérée comme normale si elle se situe entre 30 et 45 %.

. COURBE DE TYPE HYPOTHYROIDIEN

Plusieurs types de courbes peuvent être rencontrés mais nous ne citerons que les deux principales sans entrer dans les détails (cf. chapitre IV). Il peut y avoir absence totale de fixation, c'est le cas de l' "athyréose" ou plutôt de l'absence de tissu fixant. Ailleurs la fixation est basse avec un maximum qui ne dépasse pas 10 à 15 %.

En fait les problèmes majeurs sont posés par l'interprétation des courbes intermédiaires, connaissant la zone de chevauchement très large qui existe entre les sujets euthyroïdiens et les hypothyroïdiens.

. INTERPRETATION DES RÉSULTATS

Un assez grand nombre de facteurs est susceptible de réduire l'intensité de la captation.

- VARIATIONS INDIVIDUELLES

+ âge : la fixation augmente entre 0 et 15 ans. TUBIANA a montré qu'elle était de 23%, en moyenne, à 1 an et qu'elle s'élevait à 37% à 15 ans

+ sexe : il n'existe aucune différence significative.

+ enfin et surtout, il y a d'importantes variations d'un individu à l'autre et également chez un même individu. Elles sont probablement en rapport avec les fluctuations de l'apport iodé et sont à interpréter de la même manière que les variations individuelles des constantes physiologiques.

- VARIATIONS GÉNÉRALES

La moyenne des fixations est variable chez les sujets hypothyroïdiens d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre. En 1955 STORAASLI (410) à Cleveland observait un taux de 30 %. A Paris, TUBIANA (427) rapportait à la même époque un taux moyen plus élevé (46%). Plus récem-

ment VITYE et BROUILLET (442), menant une étude comparable à l'Hôtel-Dieu de Montréal, ont observé un taux moyen de 15,8 % ($\pm$ 6,6 %) à la 24ème heure. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de PITTMAN et coll. (325). Ces auteurs ont noté une diminution significative du taux moyen de fixation qui de 28, 6 % ($\pm$6,5 %) en 1959 dans la région de Cambridge, est passée en 1968 à 15, 4 % ($\pm$ 6,8 %). De telles différences d'une région à une autre s'expliquent par les variations de la teneur en iode des régimes. La teneur élevée en iode de l'alimentation actuelle est à rapprocher de la tendance à l'abaissement du taux moyen de fixation, phénomène qui s'explique également par la multiplicité des produits susceptibles de saturer la glande thyroïde (médicaments en particulier).

- SATURATION THYROIDIENNE

C'est une des grandes causes de fixation basse ou même de fixation nulle. Nous ne rappellerons pas la très longue liste des produits alimentaires ou médicamenteux qui peuvent saturer la thyroïde (457).

De nombreux auteurs ont étudié ce problème et ont tenté de préciser le délai de retour à la normale des tests isotopiques après administration d'iode, en particulier sous forme de produits de contraste (THOREN et coll., 422, 423; GUINET et coll., 159). THOREN constate que le P.B.I. 127 se normalise plus vite que la fixation de l'iode 131 dont le retour à la normale demande 3 à 4 mois pour la cholecystographie, 2 à 3 semaines pour l'urographie et 3 à 4 ans pour la bronchographie lipiodolée. GUINET, MORNEX, TOURNIAIRE et FRANCHET (159) insistent sur les différences des pouvoirs saturants de diverses préparations iodées. Le retour à la normale dépend surtout de l'intégrité des fonctions hépatorénale et biliaire. D'autre part, la thyroïde est susceptible d'adapter son activité métabolique en face d'un apport excessif d'iodures en diminuant l'intensité de la captation comme l'ont montré BRAVERMAN et INGBAR (60). Récemment, JAFFIOL et coll. (192) ont mené une étude comparative basée sur l'étude des tests isotopiques thyroïdiens avant et après certaines explorations radiologiques par des produits de contraste. Les conclusions de leur travail, qui a été réalisé chez l'adulte il est vrai, ne sont pas sans intérêt en pratique pédiatrique. L'urographie intra-veineuse perturbe les tests isotopiques thyroïdiens en moyenne pendant 32 jours (chiffres extrêmes de 14 à 86 jours). La cholangiographie intra-veineuse et la cholocystographie orale perturbent les tests respectivement pendant 53 à 90 jours en moyenne.

En conclusion, la plus grande prudence doit être exigée chez l'enfant où l'on ne peut répéter les explorations isotopiques pour arriver à un examen interprétable. Il convient donc de vérifier soigneusement par un interrogatoire dirigé la composition des médicaments éventuels pris dans les semaines ou les mois précédents. Sauf nécessité urgente, le délai à respecter doit être large :

- Une prise médicamenteuse orale doit faire surseoir à l'examen pour une période de 1 à 2 mois.

- Pour un produit de contraste, les délais augmentent à 3 mois au minimum.

- Des injections lipiodolées parentérales faussent l'exploration pratiquement durant toute la vie.

- Enfin, il est prudent de préconiser une conduite diététique susceptible d'éviter la saturation iodée pendant le mois qui précède l'examen (457).

. CRITERES ISOTOPIQUES DE L'HYPOTHYROIDIE

On a essayé de déterminer un chiffre seuil au dessous duquel le diagnostic pourrait être porté avec une grande probabilité. TUBIANA (427, 428) propose le chiffre de 14 % à la 6ème heure. D'autres auteurs, dont BERTHAUX, indiquent la valeur limite de 20 % à la 24ème heure. Les limites extrêmes pour les Auteurs Américains sont de 15 % (MEANS et Coll, 279) et de 45 % (INGBAR et WOEBER, 189) à la 24ème heure.

Ces chiffres peuvent être considérés comme arbitraires : les grandes variations individuelles ou générales, l'existence d'hypothyroïdies avec fixation normale ou élevée en sont la preuve. Des travaux récents mettent l'accent sur l'abaissement général de la fixation maximum de l'iode radioactif (12,1 % $\pm$ 6,1 % pour CAPLAN et KUJAK en 1971, 65). **Il est donc prudent que chaque laboratoire établisse à nouveau ses normes de fixation de l'iode radioactif pour que cette épreuve conserve toute sa valeur diagnostique.** En réalité, l'étude isolée de la courbe de captation ne permet pas de saisir toute la complexité des phénomènes métaboliques intrathyroïdiens. Elle doit être confrontée avec les résultats des autres explorations de la fonction thyroïdienne.

- AUTRES TECHNIQUES DE MESURE DE LA FIXATION

On peut étudier le métabolisme thyroïdien des iodures par des moyens plus précis que la simple mesure de la captation.

. ELIMINATION URINAIRE DE L'IODE 131.

L'élimination urinaire de l'iode est inversement proportionnelle à la captation thyroïdienne. ARNOTT, FRASER et KEATING (cités par DENYS et coll., 104) ont particulièrement étudié ce problème. Il ressort que le pourcentage d'iode radioactif atteint ou dépasse 85 % de la dose ingérée à la 48ème heure.

En fait cette méthode a les inconvénients de tous les dosages urinaires chez l'enfant. Par ailleurs, la zone de chevauchement entre l'hypothyroïdie et l'euthyroïdie est plus importante que pour la courbe de fixation.

. CLEARANCES THYROIDIENNE ET RENALE

La clearance thyroïdienne pendant l'unité de temps est égale au rapport : accroissement de la fixation de l'iode 131/ concentration plasmatique moyenne de l'iode radioactif. Elle est de 25 ml/minute chez le sujet normal et s'abaisse considérablement dans l'insuffisance thyroïdienne jusqu'à des taux voisins de 1 à 2 ml/mn.

La clearance rénale nécessite des mesures de la fixation thyroïdienne, de l'élimination urinaire de l'iodure et de la concentration plasmatique de l'iode radioactif. Elle est égale à 30 ml/mn chez l'individu normal.

On ne peut manquer de faire plusieurs objections à ces mesures qui, pour être interprétables, doivent être précoces (1ère à 3ème heure). Elles comportent un pourcentage d'erreur au moins aussi important que la simple mesure de la fixation, sur laquelle elles ne paraissent pas avoir d'avantage particulier. Elles ont par contre l'intérêt de permettre l'évaluation de la captation absolue de l'iode stable.

. CAPTATION ABSOLUE DE L'IODE STABLE

Il est certain que le taux de fixation exprimé en pourcentage de la dose ingérée ne traduit pas fidèlement l'importance de la captation thyroïdienne. En effet, une grande dilution du traceur radioactif dans le pool minéral iodé, est à l'origine d'un abaissement du taux de fixation. C'est le concept d'activité spécifique que l'on exprime par le rapport

$$\frac{\text{iode radioactif}}{\text{iode radioactif} + \text{iode stable}}$$

La captation absolue de l'iode stable 127 est donnée par la formule suivante :

$$A\,U\,I = C\,I\,T \times C_p$$

où A U I = captation absolue de l'iode (Absolute Uptake Iodine) en microgrammes/heure.

où C I T = clearance thyroïdienne de l'iode 131 en ml/mn.

et C_p = concentration plasmatique des iodures.

La concentration plasmatique de l'iode stable 127 (cp) est calculée selon le principe de l'égalité des activités spécifiques, sanguine et urinaire qui s'écrit :

$$\frac{cp}{C_P} = \frac{cu}{C_U}$$

où c est la concentration de l'iode 131 et C la concentration d'iode stable 127, dans le plasma (P) et dans les urines (U).

On peut écrire :

$$\frac{I^{-131}_{\text{plasmatique}}}{I^{-127}_{\text{plasmatique}}} \qquad \frac{I^{-131}_{\text{urinaire}}}{I^{-127}_{\text{urinaire}}}$$

d'où

$$\frac{I^{-127}_{\text{plasmatique}}}{\text{ou } C_P} \qquad \frac{I^{-127}_{\text{urinaire}}}{I^{-131}_{\text{urinaire}}} \times I^{-131}_{\text{plasmatique}}$$

$I^{-131}_{\text{plasmatique}}$ = radioactivité plasmatique à un instant donné.

I^{-131} urinaire = radioactivité d'un échantillon urinaire émis à ce moment, dans un intervalle de temps donné.

I^{-127} urinaire = concentration des iodures stables dans cet échantillon urinaire.

On peut alors écrire : $A\ U\ I = C\ I\ T \times C_P \times \frac{60}{100}$

PEREZ (316) et plus récemment BERTHEZENE (33) soulignent la facilité et la rapidité de cette évaluation qui nécessite seulement la mesure de la fixation thyroïdienne de l'iode 131 à la deuxième heure, celle de la radioactivité urinaire et plasmatique et enfin le dosage de l'iode stable 127 dans l'échantillon des urines émises de 0 à 2 heures.

Dans les hypothyroïdies, la captation absolue de l'iode stable est diminuée voire effondrée. PEREZ (316) indique les valeurs de 2,1 microgramme/heure chez l'euthyroïdien et 0,2 microgramme/heure chez l'hypothyroïdien. BERTHEZENE (33) propose des chiffres semblables chez le sujet normal. Pour cet auteur un taux inférieur à 0,7 microgramme/heure permet d'affirmer le diagnostic. Cette détermination aurait donc un grand intérêt dans les formes frustes d'insuffisance thyroïdienne.

- CARTOGRAPHIE ET SCINTIGRAPHIE THYROIDIENNES. *

Les travaux de NEIMANN et coll. (298, 299, 300, 301, 302), KELLERSHOHN (219), MARTIN (277), la thèse de BERTHIER (34) ont montré l'importance capitale d'un repérage minutieux du tissu thyroïdien fixant. Ces auteurs utilisaient la méthode cartographique qu'ils jugaient préférable à la technique scintigraphique. Actuellement l'exploration scintigraphique, tout particulièrement celle du corps thyroïde, est devenue une méthode d'exploration courante. Des articles récents de BOK (48, 50), SAVOIE et MASSIN (369), TUBIANA (431) font de point actuel des progrès réalisés dans ce domaine :

. Amélioration concernant l'appareillage : utilisation de dispositifs fixes du type "gamma-caméra" dont la sensibilité est très grande, technique des profils de niveau (50), emploi de transcripteurs couleurs rendant plus sensibles les images obtenues.

. L'emploi de nouveaux radioéléments qui ont beaucoup moins d'inconvénients que l'iode 131. C'est le cas du technetium 99 m dont nous avons déjà vu tout l'intérêt et qui, pour BOK et coll. "pourrait devenir l'élément de routine de l'exploration thyroïdienne".

Ces progrès techniques ne dispensent pas de certaines précautions indispensables en matière d'hypothyroïdies infantiles :

. Elimination de tout facteur alimentaire ou médicamenteux pouvant induire une saturation iodée. A cet égard la mesure du P.B.I. avant l'examen isotopique est un bon élément discriminatoire.

* Cet aspect de l'exploration isotopique est développé au chapitre des DYSGENESIES THYROIDIENNES (IIème partie).

. Nécessité absolue d'une exploration topographique de toute la région cervicale depuis la région linguale jusqu'à la région thyroïdienne. La scintigraphie de face doit être complétée systématiquement par un examen de profil devant toute suspicion de foyer ectopique.

La thyroïde normale apparait sensiblement symétrique et son aspect est comparé à l'image d'un papillon dont les ailes sont figurées par les deux lobes. Le tracé, pour être interprétable, doit comporter les repères anatomiques qui sont le sternum (en bas) le cartilage laryngé et le menton (en haut).

Certaines variations physiologiques sont possibles : asymétrie des deux lobes, variabilité de l'isthme qui peut être présent ou apparamment absent, anormalies congénitales telles des agénésies ou des hypoplasies lobaires unilatérales en dehors de tout syndrome d'hypothyroïdie.

Enfin, à partir de la surface projective établie en cartographie, il est possible d'évaluer approximativement le poids de la glande en utilisant certaines formules mathématiques (34, 299). On peut alors comparer les valeurs obtenues aux normes établies en fonction de l'âge.

- ETUDE DE LA SÉCRÉTION HORMONALE

Ce sont des méthodes d'exploration directes ou indirectes qui sont basées sur des mesures de la radioactivité sanguine et urinaire. La plupart des techniques utilisées dans l'exploration in vivo peuvent être utilisées ici. Nous les envisagerons brièvement, en distinguant les mesures globales et les déterminations analytiques.

. Mesures globales. Ce sont l'étude de la radioactivité plasmatique à la 24ème heure, la mesure du rapport H/P et l'évaluation du P.B.I. 131.

- La radioactivité plasmatique décroit rapidement et atteint 0,1 à 0,4% par litre de plasma à la 24ème heure chez le sujet normal.

- Le rapport H/P, $\frac{\text{(radioactivité des hématies)}}{\text{radioactivité du plasma}}$, représente un index d'activité fonctionnelle thyroïdienne. Il est normalement situé entre 0,30 et 0,60 à la 24ème heure chez le sujet euthyroïdien. Il s'élève dans l'hypothyroïdie puisque la radioactivité du plasma est très diminuée.

- Le taux du P.B.I. 131 évalué à la 24ème heure peut être rapporté à la dose d'isotope absorbée (indice hormonal) ou à la radioactivité plasmatique totale (index de conversion).

● l'indice hormonal est le pourcentage de radioactivité existant sous forme organique par rapport à la radioactivité totale ingérée. Il est inférieur à 0,05% de la radioactivité administrée par litre de plasma, à la 24ème heure.

● le taux de conversion est le rapport $\frac{\text{iode organique marqué.}}{\text{iode total marqué}}$ Il varie

dans le sens inverse du rapport H/P. Normalement situé entre 0,15 et 0,35, il s'abaisse au dessous de 0,10 dans l'hypothyroïdie.

En général les résultats de ces examens concordent avec ceux de la courbe de fixation. Des discordances peuvent être observées dans quelques cas (petite thyroïde à métabolisme accéléré) où les résultats témoignent d'un certain degré d'hyperactivité fonctionnelle.

. Déterminations analytiques. Nous les avons déjà envisagées plus haut. Ce sont l'étude du B.E.I. 131 et la détermination des fractions I, II et III sur résines échangeuses d'ions selon la méthode de BLANQUET, MEYNIEL et SAVOIE (38). La mesure de la radioactivité plasmatique avant la filtration et la détermination de la radioactivité des trois fractions après le passage sur les colonnes, permet de chiffrer le taux respectif de chaque fraction par rapport à la radioactivité plasmatique totale et par rapport à la radioactivité ingérée. Ces valeurs sont les suivantes chez l'individu normal :

- Fraction I (iodures) : 45 à 70 %.
- Fraction II (iode protidique non hormonal) 4 à 13 %
- Fraction III (iode hormonale : 25 à 43 %.

La chromatographie plasmatique des composés iodés butanosolubles (T3, T4, iodotyrosines) nécessite l'administration d'une dose traceuse beaucoup plus importante (200 micro-curies). Il en est de même pour l'électrophorèse qui permet d'apprécier le lieu et le taux de migration de l'iode radioactif avec les différentes protéïnes vectrices. Ce sont en fait des techniques dont les indications sortent du domaine de la pratique courante.

4/ EXAMENS PARACLINIQUES PARTICULIERS

Nous envisageons dans ce chapitre un certain nombre d'investigations, classiques ou plus modernes, qui échappent à toute classification arbitraire. Ce sont l'étude des données hématologiques, l'étude électro-encéphalographique, l'exploration du métabolisme phosphocalcique, le dosage de l'hydroxyprolinurie et le dosage des stimulines hypophysaires (H.G.H. et T.S.H.).

a) ETUDE HÉMATOLOGIQUE

L'anémie hypothyroïdienne est bien classique depuis les travaux de CHARCOT (72) et KOCHER (227) réalisés chez l'adulte il est vrai. BERNHEIM (25) isole en 1955 la forme anémique du myodème. En 1962 BERTHIER (34) fait le point de nos connaissances sur ce sujet. Il mentionne la relative rareté des études pédiatriques (LOWREY - 259, BERNARD - 23, NYIRI - 304).

Nous avons déjà abordé ce problème au chapitre des formes anémiques et nous n'insisterons pas davantage. Il convient cependant de rappeler la fréquence de l'anémie qui existe dans au moins 50% des cas selon LOWREY (259) et BERTHIER (34). Par ailleurs il n'a jamais été retrouvé de corrélation entre l'intensité de l'anémie et la gravité de l'hypothyroïdie.

Sur un total de 60 malades, nous avons observé 25 fois une anémie inférieure à 4 000 000 et 15 fois inférieure à 3 500 000. Elle est souvent normochrome, quelquefois hypochrome. Nous n'avons jamais noté d'hypersidérémie comme chez l'adulte. Le médullogramme peut mettre en évidence des anomalies de la maturation des diverses lignées, surtout nettes au niveau de la lignée érythrocytaire (observations nº 25 et nº 29).

b) ETUDE ELECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUE

Le retard de la maturation cérébrale de l'enfant hypothyroïdien apparait à l'évidence sur le tracé électrique. L'E.E.G. est bas volté avec une activité continue faite d'ondes lentes de fréquence 3 à 4 cycles/seconde. Le retard de la maturation cérébrale est d'intensité parallèle au retard morphologique (ERAK et coll. - 120, CHAPTAL et coll. 70). Il n'existe ni signes irritatifs, ni anomalies en foyer. Certains auteurs (70, 120) ont réalisé des études pneumo-encéphalographiques. CHAPTAL et coll. (70) font état d'une morphologie ventriculaire et cérébrale strictement normale dans dix cas. ERAK et coll. (120) ont constaté au contraire certaines anomalies (élargissement des citernes de la base, microventriculie, sillons corticaux exagérément développés) qu'ils attribuent à un "défaut organique discret du cerveau". Cependant il n'est pas certain que les observations de ces derniers auteurs correspondent toutes à des myxoedèmes thyréoprives.

Sous opothérapie substitutive, les troubles électriques se corrigent en partie. Dès le premier mois du traitement les ondes lentes disparaissent. Pour ERAK (120) la fréquence et l'amplitude n'atteignent pas le rythme normal pour l'âge. Les constatations de CHAPTAL et coll. (70) sont différentes; ces derniers ont observé des modifications nettes des tracés chez les enfants porteurs d'un myxoedème pur : meilleure organisation des tracés, activité plus rapide et, plus rarement, obtention de tracés normaux pour l'âge chronologique. Mais assez souvent, ils notaient une nette tendance à l'hypersynchronie chez les malades dont le retard psychique était plus marqué.

c) MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Les enfants atteints d'hypothyroïdie présentent des troubles du métabolisme calcique d'intensité fort variable. Il est fréquent d'observer une hyperdensification osseuse. Plus rarement on peut noter une hypercalcémie avec ou sans hypercalciurie. Le néphrocalcinose parait assez exceptionnelle. Nous avons déjà analysé les modifications radiologiques du tissu osseux et nous envisagerons seulement ici les anomalies sanguines et rénales.

- CALCÉMIE ET INSUFFISANCE THYROIDIENNE

Les perturbations observées vont dans le sens d'une élévation de la calcémie. En fait, les troubles patents du métabolisme calcique sont peu fréquents aussi bien chez l'adulte (KLOTZ et coll., 226) que chez l'enfant. Par contre les tests d'exploration dynamique de l'équilibre calcique révèlent la grande fréquence des troubles latents.

. TROUBLES STATIQUES

Les observations d'hypercalcémies hypothyroïdiennes graves sont peu fréquentes. JOHNSSON et WHITE (212) semblent avoir été les premiers à rapporter de tels faits en 1951. ROYER, LESTRADET et HABIB (358) en ont rapporté deux observations en 1958. MEGEVAND, MATHIEU et ROYER 9280) colligeaient en 1961 deux nouveaux cas où l'hypercalcémie était moins sévère. Toutefois, dans l'ensemble de la littérature, de telles constatations demeurent assez exceptionnelles et, à notre connaissance, le nombre des cas publiés ne dépasse pas la vingtaine : NAYLOR (1955 - 296), JOHNSSON et WHITE (1951 - 212), WILKINS (1957 : trois cas - 449), JEUNE et MULLER (1959 : deux cas - 197), ILLIG et PRADER (1959 - 186) JOB et coll. (1963 : deux cas - 200), LOWE et coll. (1962 - 258), LAMBERTZ et JOB (1967 - 231). Récemment ROYER, MATHIEU et BALSAN (359) ont étudié le métabolisme calcique de 37 enfants atteints d'insuffisance thyroïdienne. Ils ont relevé 7 fois une calcémie supérieure à 110 mg/1 (4 cas d'athyréose et 3 cas d'ectopie). Dans un seul de leurs cas seulement, l'hypercalcémie est apparue au cours du traitement par les extraits thyroïdiens. Il en était de même dans les deux observations de JOB. RIBIERRE et BADOUAL (200) où l'hypercalcémie, l'hypercalciurie et le syndrome polyuro-polydispsique étaient, soit déterminés, soit aggravés par l'opothérapie substitutive.

La calciurie est le plus souvent normale (LAMBERTZ et JOB) ROYER et coll. (359) n'observent une hypercalciurie que dans trois cas. L'hypercalciurie est nette sous traitement par les extraits thyroïdiens.

Dans la plupart des cas cependant, la calcémie et la calciurie sont normales d'un point de vue statique. Les épreuves dynamiques permettent de révéler certaines anomalies latentes.

. TROUBLES DYNAMIQUES

Les différentes méthodes d'étude de l'équilibre phosphocalcique ont été appliquées à l'exploration du métabolisme calcique de l'enfant hypothyroïdien.

- EFFETS DE LA CHARGE CALCIQUE

. Les épreuves de charge calcique par voie orale et surtout par voie veineuse déterminent une élévation de la calcémie beaucoup plus importante chez l'hypothyroïdien que chez le sujet normal (LOWE et coll. - 258, KLOTZ et coll. - 225, 226, ROYER et coll. - 359). Le retour à la normale est beaucoup plus lent que chez les enfants normaux.

. L'épreuve d'hypercalcémie rapide a été utilisée par plusieurs auteurs (HAHNEMANN et FRIIS - 164, RIGGS et coll. - 343, KLOTZ et coll. - 225, 226; LAMBERTZ et JOB - JOB, MILHAUD et coll. - 202). Ces derniers ont montré que la flèche d'hypercalcémie est la même que chez les enfants normaux. Par contre le retour à la normale est beaucoup plus long à se faire chez les enfants hypothyroïdiens et l'on n'observe pas chez eux d'hypocalcémie secondaire.

. Ces anomalies seraient corrigées par l'administration d'hormone thyroïdienne (MELICK et BAIRD - 281). ROYER et coll. (359), HAHNEMANN et FRIIS (164), O'BRIEN et MAC INTOSH (305) et WILLIAMS et coll. (451) ne sont pas tout à fait de cet avis et pensent que le déficit en thyrocalcitonine explique en partie les anomalies de l'épreuve d'hypercalcémie provoquée.

- EFFETS DE LA THYROCALCITONINE, LAMBERTZ et JOB - JOB, MILHAUD, ANTENER et ROSSIER (202).

. L'injection de 100 milli-unités de thyrocalcitonine chez l'enfant hypothyroïdien détermine une hypocalcémie plus importante et beaucoup plus lente à se corriger que celle que l'on observe chez l'enfant normal.

. La réponse à l'injection de thyro-calcitonine varie avec le type d'hypothyroïdie. L'hypocalcémie est beaucoup moins importante et le retour à la normale est plus rapide dans le groupe des hypothyroïdies par trouble de l'hormonogénèse.

. La prise de triiodothyronine ou de thyroxine corrige ces anomalies.

- EFFETS DE L'E.D.T.A. DISODIQUE - ADAMS ET COLL. (2), KLOTZ ET COLL. (225).

La perfusion lente d'E.D.T.A. disodique provoque une chûte calcémique plus importante chez l'hypothyroïdien que chez le sujet normal, tandis que le retour aux taux de base se fait lentement. En fait, comme l'indique KLOTZ (225), cette épreuve est à interprêter en fonction des processus de résorption et d'accrétion osseuse. Dans l'hypothyroïdie avec défaut de résorption osseuse, le retour de la calcémie à la normale peut être retardé mais cela ne signifie pas obligatoirement qu'il existe un défaut de la réponse parathyroïdienne.

- RÉSULTATS DES BILANS CALCIQUES

. L'augmentation de l'absorption intestinale du calcium rend compte de la positivité habituelle du bilan calcique chez l'enfant hypothyroïdien (JEUNE et MULLER (197), JOB, MILHAUD, ANTENER et ROSSIER (202), LANG (235), ROYER et coll. (359).

. L'augmentation du coefficient d'utilisation du calcium est la conséquence de plusieurs mécanismes. Le déficit en hormone thyroïdienne est en grande partie responsable de l'absorption accrue du calcium par l'intestin. L'intervention de la vitamine D n'est pas douteuse. WILKINS (449) a rapporté une augmentation de l'activité vitaminique D du plasma. De telles constatations sont assez inconstantes (JOB et coll. - 200, 202, ROYER et coll. - 359). L'hypersensibilité à la vitamine D parait jouer un rôle important dans la génèse de certaines de ces hypercalcémies (JOB et coll. - 200).

- EXPLORATIONS ISOTOPIQUES : JOB et coll. (202), AUBERT et MILHAUD (12), FRIZEL et coll. (141).

Les explorations isotopiques au moyen du calcium marqué ont mis en évidence, aussi bien chez l'animal thyroïdectomisé que chez l'insuffisant

thyroïdien, un net ralentissement du métabolisme osseux. Il porte davantage sur le catabolisme si bien que l'ostéogénèse l'emporte sur l'ostéolyse, ce qui explique la densification exagérée des os.

En définitive, la physiopathologie de l'hypercalcémie et les raisons de la mauvaise adaptation de l'enfant hypothyroïdien aux épreuves de surcharge calcique comportent certaines inconnues. Les discordances relevées par la plupart des auteurs en sont la preuve. Le déficit en thyroxine rend compte de la majorité des anomalies observées. La thyrocalcitonine jouerait un rôle, certes secondaire, mais néanmoins important pour ajuster finement le taux de la calcémie et pour intervenir dans les situations d'hypercalcémie aiguë (BENICHOU et coll. - 20).

- NEPHROCALCINOSE DES INSUFFISANTS THYROIDIENS.

Les premières observations bien étudiées sur le plan biologique et anatomique sont celles de ROYER, LESTRADET et HABIB (358). Ils rapportaient 4 cas de néphrocalcinoses dont l'une était visible sur les radiographies. Ces quatre observations ont été analysées histologiquement (une biopsie rénale et trois examens nécropsiques). Les lésions histologiques observées étaient très variables, allant de simples dépôts ponctués dans les cellules tubulaires distales, à des altérations plus sévères (trainées calciques et disparition plus ou moins marquée de l'épithélium de l'anse de Henlé, des tubules distaux et des canaux collecteurs, dépôts corticaux de calcium et néphrite interstitielle).

Ces faits étaient cependant connus depuis 1950 (BODAERT - 47) mais ils n'avaient pas suscité d'études exhaustives. Depuis lors, le nombre des cas rapportés a certes augmenté mais la relative rareté de ces observations est à souligner : JOHNSON et WHITE (1952 - 212), NAYLOR (1955 296), WILKINS (1957 - 449), JEUNE et MULLER (1959 - 197), TUMAY et coll. (1962 - 432), DUBOIS et coll. (1966 - 116).

La néphrocalcinose peut survenir avant tout traitement par les extraits thyroïdiens ou après l'institution de celui-ci. Il semble que l'hypercalciurie, même si elle est modérée, puisse provoquer de telles lésions à la faveur d'une insuffisance rénale fonctionnelle (359). Certains auteurs ont pu reproduire expérimentalement ces anomalies rénales chez le rat thyroïdectomisé à la naissance (MATHIEU et coll. - 278) ce qui montre bien le rôle essentiel du déficit hormonal. JEUNE et MULLER (197), JOHNSON et WHITE (212) notent l'action favorisante de la consommation de lait en excès ou de l'administration de vitamine D à doses fortes. Mais il semble que la situation la plus dangereuse soit l'hypercalcémie induite par l'opothérapie substitutive. L'hypercalciurie ainsi provoquée peut être importante (200). Ses dangers sont bien connus (359).

Le pronostic de ces états semble relativement bon dans l'ensemble. Dans le cas de ROYER et coll. (280) les signes d'insuffisance rénale avaient disparu, cela avec un recul de trois ans. Il en est de même dans les observations de JOB et coll. (200).

Il convient de rapprocher de la néphrocalcinose les rares observations publiées de lithiase rénale qui sont dûes à SCHMIDT, CHARLAS et SLOMIC, BATESON et CHANDER, tous cités par ROYER - 359) et plus récemment à MARGOLIS et coll. (275).

- DANS NOTRE SÉRIE DEUX OBSERVATIONS ILLUSTRENT BIEN CES PROBLEMES PARTICULIERS.

● Observation nº 21 : C. . . Anne, dossier nº 18/67 C.

Née de parents non consanguins, Viviane C. . . était de taille très inférieure à la normale (45 cm) pour un poids normal (3 kg 400). Dès les premiers jours une constipation opiniâtre s'installe et bientôt l'anorexie apparait. La progression staturo-pondérale est défectueuse. L'éveil et les acquisitions motrices sont insuffisantes. Ces anomalies, constatées dans les trois premiers mois par l'entourage, conduisent les parents à consulter de nombreux médecins. Elle reçoit des thérapeutiques symptomatiques à base de calcium et de vitamine D. En 2 ans 1/2 elle prend ainsi 90 mg de vitamine D.

A l'admission dans le service, à l'âge de 2 ans 8 mois, le tableau est caricatural. Le nanisme est sévère (taille 68,5 cm, - 7 D.S.) et dysharmonieux. Tous les signes de la série myxoedèmateuse sont présents. L'âge osseux est inférieur à 3 mois. La dysgénésie épiphysaire est très importante. La cholestérolémie est élevée (3,80 g par litre) avec hyperlipidémie d'intensité parallèle (12,9 g/1). L'exploration isotopique confirme le diagnostic (fixation maximum 9% à la première heure, 5% à la sixième heure). A la scintigraphie il existe un ilot fixant le radioiode dans la région thyroïdienne.

La découverte, avant tout traitement, d'une hypercalcémie certes modérée (114 mg/1.) mais permanente lors d'examens successifs, conduit à une exploration plus poussée du métabolisme phosphocalcique.

. Les examens radiologiques révèlent l'existence d'une densification exagérée des os du crâne. Il n'existe pas de calcification visible dans l'aire rénale.

. Le bilan phospho-calcique est le suivant :

- Calcémie : 114 mg/1
- Phosphorémie : 32 mg/1.
- Phosphatases alcalines : 18 U.I.
- Calciurie (après trois jours de régime fixe en calcium et en phosphore) : 5 mg/kg/jour. 12 mg/kg/jour.

. L'étude de la fonction urinaire n'objective pas d'altération fonctionnelle (clearance à la créatinine : 110 ml/mn). On observe cependant de petites anomalies du culot urinaire (G.R. : 1 à 3 par champ, G.B. 6 à 8 par champ) qui sont mises sur le compte des sondages rendus nécessaires par les recueils d'urines. La recherche d'une albuminurie est plusieurs fois négative. L'examen du F.O. et la tension artérielle sont normaux. L'uricémie est à 55 mg/1.

. Une exploration de la régulation du métabolisme calcique est décidée mais elle ne peut être complète étant donnée l'urgence de la thérapeutique.

- L'épreuve d'hypercalcémie rapide est normale (élévation de la calcémie de 12 mg par rapport au taux de base à la 15ème minute et retour au taux de base dans un délai normal.

- L'épreuve de l'E.D.T.A. donne des résultats strictement normaux (chute de la calcémie de 12 mg par rapport au taux de base à la 2ème heure et remontée normale de la calcémie).

L'enfant est alors mise en traitement à posologie progressivement croissante. Les contrôles de la calcémie sont dans les limites de la normale.

● Observation nº 30 : M. . . Corinne, dossier nº 772/67

Née au terme d'une grossesse normale, cette enfant a eu un développement staturo-pondéral strictement normal jusqu'à l'âge de 1 an 1/2. La courbe staturale ne progresse plus à partir de ce moment là.

A l'âge de 2 ans, elle subit un premier traçage à l'iode qui aurait révélé l'existence d'une hypofixation. Elle est traitée pendant un an par les extraits thyroïdiens à la dose de 10 cg/jour. Le traitement est ensuite arrêté.

Elle est examinée pour la première fois dans le service à l'âge de 6 ans. Le nanisme est sévère (taille 91 cm, - 5 D.S.) et dysharmonieux (I/S - 10%). Il n'existe pas d'infiltration mais la peau est sèche, les cheveux sont cassants et on observe une hypothermie permanente (36°). Le diagnostic, fortement soupçonné devant le résultat des examens paracliniques (hypercholestérolémie à 5,20g/L, âge osseux inférieur à 3 mois, dysgénésie épiphysaire), est confirmé par l'exploration isotopique. La fixation maxima n'est que de 11% (à la première heure) puis la courbe est en plateau (6, 7, 8 et 8%, respectivement à 6, 24, 48 et 72 heures). Il s'agissait d'une ectopie linguale.

A cette époque il n'existe aucun signe patent pouvant faire évoquer un trouble du métabolisme calcique. La calcémie et la phosphorémie sont normales. On n'observe pas de calcifications se projetant dans l'aire rénale. Il n'existe aucun signe biologique d'atteinte rénale.

L'enfant est alors mise en traitement (12 Septembre 1967) par une dose de 7,5 cg/jour d'extraits thyroïdiens. Elle est revue à plusieurs reprises à la consultation (en Octobre, Novembre et Décembre 1967). Le 19 Janvier 1968 la posologie nécessaire est de 16 cg. Les progrès psychomoteurs et staturaux sont très nets.

Début Mai 1968 les parents signalent l'émission d'urines hématuriques à deux reprises.

A la fin du mois de Juillet, on note la persistance de l'hématurie avec leucocyturie et protéïnurie. L'exploration urologique met en évidence une lithiase rénale droite. Il n'existe pas de troubles patents du métabolisme phosphocalcique. Une pyélotomie droite permet l'ablation d'un calcul de carbonate de chaux enclavé dans le bassinet. Depuis cette date, la symptomatologie urologique a totalement disparu. Il n'existe ni hypercalcémie, ni hypercalciurie, ni trouble fonctionnel rénal.

- En définitive, l'étude du métabolisme phosphocalcique revêt un double intérêt chez l'enfant hypothyroïdien, théorique et surtout pratique.

Sur le plan théorique, les troubles observés sont sous la dépendance d'une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. Cette absorption accrue est dûe surtout au déficit en hormone thyroïdienne, quelquefois à une augmentation de l'activité vitaminique D du plasma et souvent à une hypersensibilité de l'organisme à cette vitamine. Malgré l'absence plus ou moins totale de tissu fixant, la sécrétion de thyrocalcitonine persiste et se fait à partir de formations cellulaires d'origine branchiale situées dans le thymus ou les parathyroïdes. La tendance à l'hypercalcémie stimulerait la sécrétion de thyrocalcitonine dont l'effet freinateur sur l'ostéolyse est à l'origine de la densification osseuse exagérée.

Sur le plan pratique, plusieurs points méritent d'être soulignés à la lumière des observations de la littérature et de nos observations :

1/ Il est indispensable d'effectuer une étude suffisante du métabolisme calcique avant d'entreprendre l'opothérapie thyroïdienne : dosage de la calcémie et de la calciurie, recherche d'une néphrocalcinose, exploration de la fonction rénale, calcul aussi exact que possible des doses de vitamine D reçues.

2/ La thérapeutique substitutive sera extrêmement progressive en cas de surcharge calcique. Il est utile d'associer un régime pauvre en calcium.

3/ Dans tous les cas d'hypothyroïdie, il est impératif de vérifier régulièrement, au cours des premiers mois, la calcémie et la calciurie. Toute calcémie supérieure à 5 mg/kg/jour devrait alors conduire à la réduction temporaire de la posologie des extraits thyroïdiens.

4/ Enfin il est dangereux d'effectuer la prophyllaxie systématique du rachitisme à laquelle on aura recours ultérieurement, une fois passé le risque d'hypercalcémie.

d) HYDROXYPROLINURIE ET HYPOTHYROÏDIE : KIVIRIKKO et COLL. (223), UITTO ET COLL. (434), MIROUZE ET COLL. (284).

L'hydroxyproline est un acide aminé du groupe des imino-acides cycliques, exclusivement présent dans le collagène où il représente 10 à 14% de l'ensemble des amino-acides et dans l'élastine où son taux est moindre (2%). Plusieurs travaux ont permis de préciser le taux d'élimination urinaire de l'hydroxyproline dans des affections variées, spécialement les ostéopathies et certaines maladies endocriniennes (KIVIRIKKO et coll. - 223, KLEIN et TERREE - 224, SJOERDSMAN et coll. - 389, SMILEY et coll - 390, WEISS et coll. - 446, ZARAB et coll. - 458). En France, une importante revue générale de CHRISTIAENS (79) a été consacrée à ce problème en 1965.

L'intérêt qui s'attache à la mesure de l'excrétion urinaire de cet acide aminé est grand. En effet l'élimination des métabolites du collagène se fait par la voie pulmonaire pour les trois-quart et par la voie urinaire pour un quart, cela sous forme d'hydroxyproline. Elle s'y trouve essentiellement à l'état lié à des peptides (97%) et accessoirement à l'état libre (3%). Il existe une corrélation étroite entre le taux de l'hydroxyprolinurie et la vitesse de croissance (ZARAB et coll. - 458). Ces mêmes auteurs n'ont constaté aucune relation avec d'autres paramètres tels la taille, le poids, et la surface corporelle. La corrélation entre la vitesse de croissance et l'hydroxyprolinurie est tout spécialement évidente si l'on considère uniquement le taux d'hydroxyproline urinaire liée aux peptides. En effet MORROW, KIVIRIKKO et PROCKOP (290, 291) ont montré que le taux de l'hydroxyprolinurie libre pouvait atteindre 25% de l'hydroxyprolinurie totale dans les premiers mois de la vie. Pour cette raison, le taux urinaire de l'hydroxyproline liée aux peptides reflète mieux la vitesse de croissance.

Certains auteurs ont dosé l'hydroxyprolinurie totale dans les dysthyroïdies. UITTO et coll. (434) pensent que cette mesure peut être d'un appoint non négligeable pour le diagnostic. MIROUZE et coll. (284) ont récemment effectué cette détermination chez l'adulte; seule est significative la différence des valeurs moyennes de l'hydroxyprolinurie entre les hyperthyroïdiens et les euthyroïdiens. Les chiffres observés chez l'hypothyroïdien sont plus bas que chez le sujet normal, mais pas d'une façon significative. A notre connaissance, ces mesures n'ont pas été faites sur une grande échelle dans les hypothyroïdies de l'enfant. Plus qu'un nouveau moyen de diagnostic - il en existe de plus fiables - cette détermination pourrait revêtir une valeur pronostique dans l'appréciation de la croissance de l'hypothyroïdien traité.

e) DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DE L'HORMONE DE CROISSANCE (H.G.H.)

La possibilité d'une diminution de la sécrétion d'hormone de croissance sous hypoglycémie insulinique est bien connue chez l'adulte depuis les travaux de FRANCHIMONT (1966), INATSUBO (1967 - 187) et BRAUMAN (1968 - 58, 59). Depuis 1967 - 1968, des études comparables sont menées tant en France (97, 205, 207, 327) qu'à l'étranger (58, 218, 262, 356).

Mrs MAC GILLIVRAY (262) a étudié un groupe de 8 enfants hypothyroïdiens. Sous hypoglycémie insulinique, elle a constaté des réponses variables, tantôt sub-normales (6 cas), tantôt franchement insuffisantes (2 cas). Après opothérapie thyroïdienne substitutive la sécrétion d'H.G.H. restait basse ou se normalisait.

DAVID et coll. (97) ont effectué une étude plus complète chez un groupe de 11 hypothyroïdiens en utilisant trois types d'épreuves de stimulation (hypoglycémie insulinique, perfusion de chlorhydrate d'arginine, insuline + arginine), avant et six semaines après le début du traitement par les extraits thyroïdiens. Ils observent une diminution de la sécrétion d'H.G.H. quelle que soit l'épreuve de stimulation utilisée. La réponse s'améliore ou se normalise après six semaines d'opothérapie.

Le nombre des malades étudiés dans le travail de JOB et coll. (207) est plus grand puisqu'il porte sur 24 enfants. Chez neuf des onze malades qui ont subi les deux épreuves de stimulation, le taux seuil de 6 ng, considéré comme le critère de normalité à jeûn ou à un moment quelconque de l'une ou de l'autre épreuve (205), n'est pas atteint. Par ailleurs, il semble exister dans cette série une corrélation entre la gravité de l'hypothyroïdie et l'intensité du déficit somatotrope, constatation qui va à l'encontre des résultats de DAVID et coll. (97).

Des observations analogues ont été faites par la plupart des autres auteurs, PONTE et FRANCHIMONT en particulier (327).

L'intérêt qui s'attache à ce dosage est double. Sur le plan théorique, on trouve là l'explication de certains faits cliniques (175, 216, 331, 439) ou expérimentaux (174) plus ou moins bien interprétés jusqu'alors. La pathogénie de l'insuffisance somatotrope dans l'hypothyroïdie non traitée est mal connue.

. L'hypothèse de SIMPSON (in 58) qui invoque une diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à l'hormone de croissance doit être probablement rejetée car on devrait observer un taux plasmatique normal d'H.G.H.

. BRAUMAN et CORVILAIN (58) pensent que l'hypométabolisme général qui caractérise le myxoedèmateux "rend les cellules moins avides de glucose" et moins sensibles à l'hypoglycémie.

. La meilleure hypothèse parait être la diminution de la production d'H.G.H. par les cellules alpha et l'antéhypophyse. Elle serait dûe à l'hy-

perplasie des cellules thyréotropes ou cellules delta, secondaire au déficit en hormone thyroïdienne circulante. Il s'agirait en quelque sorte d'un "étouffement" des cellules alpha par la prolifération des cellules delta dont on sait qu'elle peut aller jusqu'à réaliser de véritables adénomes microscopiques ou même macroscopiques. RACADOT et PEILLON (331) ont pu observer des lésions de ce type dans trois cas de myxoedème thyroïdien primitif. Ces constatations sont à rapprocher des cas décrits par HERLANT et LINQUETTE (175), JUSTIN-BESANCON (216) et VAN WYCK (439) en particulier qui ont rapporté des observations de tumeurs hypophysaires survenant au cours de l'évolution d'un myxoedème d'origine thyroïdienne primitive. Cette hypothèse est en accord avec l'élévation importante du taux plasmatique de l'hormone thyréotrope dosée par la méthode radio-immunologique dans les myxoedèmes thyréoprives.

La connaissance de ces anomalies revêt un intérêt pratique non négligeable. L'existence d'un déficit somatotrope est un élément supplémentaire du pronostic statural. La correction de l'insuffisance somatotrope sous traitement par les extraits thyroïdiens peut être espérée dans la majorité des observations (KATZ - 218, ROTH - 356, DAVID - 97, JOB - 207); mais parfois ce n'est pas le cas, même après plusieurs mois d'opothérapie substitutive (Mc GILLIVRAY - 262). Dans cette éventualité, rare il est vrai, la thérapeutique par l'hormone de croissance pourrait se concevoir fort justement.

Notre expérience de l'insuffisance somatotrope au cours des hypothyroïdies infantiles est encore limitée. En effet nous n'avons pas recherché ce déficit chez les nourrissons étant donné le caractère impérieux de l'urgence thérapeutique. Par ailleurs nous ne nous sommes pas cru autorisés à arrêter l'opothérapie de certains myxoedèmes connus pour explorer secondairement la fonction somatotrope. L'une de nos observations illustre cependant ce problème :

● **Observation n° 39. B . . . Marie, dossier n°998/71**

Le diagnostic d'ectopie linguale n'a été porté qu'à l'âge de 5 ans et 2 mois. Le nanisme est sévère (taille 88 cm, - 5 D.S.).

Sous épreuve de stimulation à l'insuline et à l'arginine, il existe une diminution de la sécrétion de l'hormone somatotrope. (tableau n° 10).

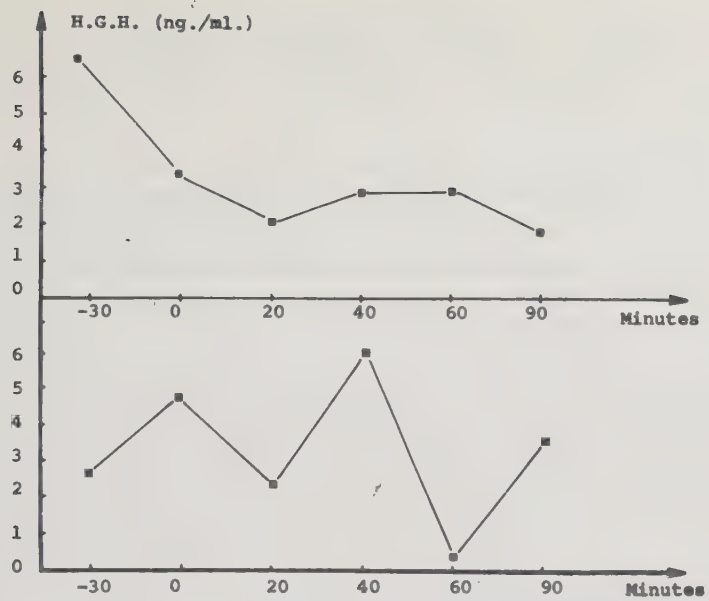


tableau nº 10 : Dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance chez une enfant de 5 ans présentant une ectopie thyroïdienne linguale; taux bas de l'HGH et absence d'élévation au dessus de 6 ng./ml. aussi bien sous hypoglycémie insulinique (figure du haut) que sous perfusion de chlorhydrate d'arginine (figure du bas).

Les tests qui permettent d'affirmer une insuffisance thyroïdienne et de préciser son étiologie, sont extrêmement nombreux. Ils n'ont pas tous la même valeur car ils n'explorent pas le même phénomène biologique.

Le clinicien doit faire un choix compte tenu du jeune âge de ces enfants et de l'urgence thérapeutique. Cependant il est indispensable d'affirmer la maladie avec certitude car le diagnostic d'hypothyroïdie engage l'avenir puisqu'il nécessite un traitement substitutif et indéfini.

A cet égard, l'exploration isotopique représente une méthode de diagnostic irremplaçable. Certaines améliorations techniques permettent d'envisager le problème dans deux circonstances différentes selon qu'il s'agit d'un jeune nourrisson ou d'un enfant plus âgé.

Dans le premier cas, il faut très rapidement savoir s'il s'agit d'une ectopie ou d'une athyréose en diminuant au maximum les dangers d'irradiation. L'utilisation des tests T3 - T4 et de l'index de thyroxine libre a une grande valeur d'orientation. La certitude est apportée par le traçage qui doit être réalisé rapidement. L'utilisation d'une épreuve couplant le technetium 99 et l'iode 132 est très séduisante par les renseignements qu'elle fournit au prix d'une irradiation minime. Dans le second cas, l'urgence thérapeutique n'est pas aussi aiguë et l'exploration classique peut être menée. Le problème des diagnostics incertains se pose quelquefois. Il est cependant plus important en endocrinologie d'adulte qu'en pratique pédiatrique où les différentes formes d'hypothyroïdie sont assez bien caractérisées. L'introduction des méthodes d'analyse moderne peut être utile pour une plus grande sécurité diagnostique comme cela est réalisé aux Etats-Unis (ODDIE - 307, BISHOP et WARNER - 36).

En fait le diagnostic d'hypothyroïdie infantile reste avant tout un **diagnostic clinique** et souvent un **diagnostic d'inspection.** C'est la notion essentielle qui doit ressortir de cette première partie.

DEUXIEME PARTIE

CLASSIFICATIONS

De nombreuses classifications ont été proposées mais toutes sont critiquables. En effet le polymorphisme étiologique des hypothyroïdies infantiles est très grand et, surtout, le mécanisme pathogénique exact est inconnu dans la plupart des cas.

CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE (WILKINS, 1957 - 449).

WILKINS propose en 1957 une classification qui tient compte des nouvelles acquisitions étiologiques faites depuis la vieille classification de PINELES (324). Les hypothyroïdies infantiles sont classées en cinq groupes.

1/ Absence congénitale ou développement insuffisant de la thyroïde.
2/ Troubles congénitaux de l'hormonosynthèse.
3/ Crétinisme endémique.
4/ Hypothyroïdies par défaut de stimulation hypophysaire.
5/ Hypothyroïdies par lésion thyroïdienne acquise.

Cette classification n'indique pas l'importance numérique des différents groupes. L'exploration isotopique a montré la grande fréquence de l'ectopie thyroïdienne qui, de révélation souvent tardive, a été fréquemment rangée dans le cinquième groupe de la classification de WILKINS.

CLASSIFICATION ANATOMIQUE (NEIMANN et coll., 1961 - 299).

L'école Nancéenne, reprenant les études anatomiques des auteurs Suisses et Allemands et se basant sur les données de l'exploration topographique de la région cervicale, a montré la grande fréquence de la dysgénésie thyroïdienne. Deux groupes d'importance inégale sont alors opposés* :

1/ **Dysgénésie thyroïdienne** (75 % des hypothyroïdies infantiles) que NEIMANN divise en deux sous-groupes :

- **Absence totale de tissu fixant** ou **dysgénésie majeure** : 7 % des cas.
- **Ectopie thyroïdienne** ou **dysgénésie mineure** : 68 % des cas.

2/ Hypothyroïdies avec glande en place (25 % des cas) où les auteurs Nancéens distinguent deux sous-groupes principaux :

* Les pourcentages, qui sont ceux des statistiques de NEIMANN et coll., sont donnés à titre indicatif pour illustrer la fréquence des différents groupes étiologiques (299, 302bis, 320, 366).

Hypothyroïdies d'origine hypophysaire : 2 %.
- Troubles de l'hormonosynthèse : 23 %.

Les avantages de cette classification sont évidents mais il existe également quelques inconvénients.

1/ AVANTAGES. Ils sont nombreux :

- Cliniques, avec la distinction de formes sévères, frustes et intermédiaires qui correspondent chacune à des conditions anatomiques particulières (absence totale de tissu thyroïdien, ectopie classique, ectopies de faible volume) - (BERTHIER, 34).

- Etiologiques, puisque cette classification rend compte de l'importance statistique de la dysgénésie thyroïdienne, en particulier celle de l'ectopie.

- Enfin pronostiques, car la découverte d'une ectopie est l'un des facteurs essentiels d'un bon pronostic ultérieur.

2/ INCONVENIENTS. Si à certains égards le concept de glande en place peut se justifier il parait très critiquable pour de nombreuses raisons.

- Le caractère hétérogène de ce groupe a été souligné par les auteurs Nancéens (SAPELIER, 1965 - 366). Etudiant 15 observations d'hypothyroïdies avec glande en place bien explorées sur le plan biochimique, ce dernier a pu distinguer : d'une part, 4 cas correspondant aux critères classiques des troubles de l'hormonogénèse type III et type V et, d'autre part, 11 observations où une altération primitive de la protéïnogénèse pouvait être incriminée. Ce deuxième groupe étiologique est, à l'évidence, dominé par les troubles de l'hormonosynthèse. C'est également l'avis des auteurs Marseillais pour lesquels ce type d'hypothyroïdie représente 10 % des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant (CODACCIONI et coll., 1969 - 81).

- De nombreuses causes dont la fréquence est loin d'être négligeable n'apparaissent pas dans cette classification.

. Les hypothyroïdies d'origine haute ne sont pas aussi rares qu'il n'est classique de la dire (20 % des cas sur 26 Observations récentes de GNAMEY FARRIAUX et FONTAINE - 149). Le dosage radioimmunologique des stimulines hypophysaires, permettant une plus grande certitude diagnostique, pourra mieux situer la fréquence exacte de cette étiologie.

. L'incidence d'autres étiologies, quoique relativement réduite, est peut être sous-estimée (thyroïdites, hypothyroïdies du nouveau-né par absorption de certains médicaments de la mère).

AUTRES CLASSIFICATIONS

Sans multiplier inutilement les classifications citons celles de H.J. ANDERSEN et de SCAZZIGA, BERAUD et VANOTTI.

1/ CLASSIFICATION CLINIQUE (H.J. ANDERSEN, 1966 - 9).

En raison des multiples inconvénients déjà évoqués et du caractère illusoire de toute classification stricte, H.J. ANDERSEN conserve une classification clinique établie en 1961. Cet auteur colligeait de 1954 à 1964, 100 cas d'hypothyroïdies explorées par le radioiode (9) qu'il répartissait de la manière suivante :

a) Hypothyroïdies avec goitre (33 %).

- Déficiences biochimiques de nature génétique.

- Hypothyroïdie congénitale dûe à l'absorption de substances antithyroïdiennes par la mère.

- Hypothyroïdie goitreuse endémique par carence d'iode.

b) Hypothyroïdies sans goitre (67 %).

- Athyroïdie (37 %).

- Hypoplasie ou dystrophie thyroïdienne (10 %).

- Ectopie sublinguale (20 %).

Le second chapitre de cette classification est critiquable car la distinction faite entre les trois sous-groupes n'est pas claire.

- L'athyroïdie y est définie comme l' "état pour lequel la fixation d'iode radioactif au dessus du larynx est nulle ou ne dépasse pas quelques pourcent".

- L'hypoplasie ou dystrophie thyroïdienne est le cas des insuffisances thyroïdiennes à révélation plus tardive et avec glande en place où la fixation ne dépasse pas 5 à 10 %.

- L'ectopie enfin est définie de la manière habituelle. Le cadre des hypoplasies thyroïdiennes est assez vague et ce groupe parait correspondre à plusieurs étiologies différentes. En tous cas l'hypoplasie glandulaire sans trouble de la migration ne semble pas devoir rendre compte des 10 % de cas rapportés par ANDERSEN. Au demeurant de tels faits sont rares dans l'ensemble de la littérature (observations de RUESSOW, GRUEBER, MARCHAND cités par WEGELIN - 445, et plus récemment travaux de KANSY-217).

2/ CLASSIFICATION MIXTE (SCAZZIGA, BERAUD, VANOTTI, 1966 - 371).

Cette classification n'est pas commode en pratique car les cadres utilisés manquent de précision. Elle a cependant l'intérêt de souligner la possibilité de troubles acquis de l'hormonogénèse d'origine exogène (substances goitrigènes) ou endogène (thyroïdites, cancer thyroïdien, irradiations)

a) Hypothyréoses primaires

- Par trouble quantitatif de l'hormonogénèse.

. Hypothyroïdies consécutives à l'absence ou à la réduction du tissu thyroïdien.

. Hypothyroïdie "idiopathique".

- Par trouble qualitatif de l'hormogénèse

. Troubles acquis de l'hormonogénèse (endogènes ou exogènes).
. Troubles congénitaux de l'hormonogénèse.

b) Hypothyréoses secondaires

- Soit d'origine centrale par lésions cérébrales et hypothalamo-hypophysaires.

- Soit par carence exogène en iode

En définitive, il ne semble pas exister de classification vraiment satisfaisante et cela pour trois raisons au moins :

. D'une part, la grande hétérogénéïté des hypothyroïdies infantiles rend difficile l'établissement d'une classification correcte.

. D'autre part, il n'est pas de classification qui puisse rendre compte d'une statistique personnelle, toujours fonction du hasard et des conditions de recrutement.

. Enfin, le trouble primitif à l'origine des différentes variétés est inconnu dans la plupart des cas.

Toutes les classifications précédentes étant sujettes à de nombreuses critiques, nous ne pouvons nous référer à l'une d'entre elles pour exposer nos observations personnelles. Nous les avons classé simplement selon la fréquence et l'intérêt pratique de chaque groupe étiologique.

Nous envisagerons donc successivement :
1/ Les dysgénésies thyroïdiennes
2/ Les troubles congénitaux de l'hormonosynthèse
3/ Les hypothyroïdies d'origine haute
4/ Les hypothyroïdies neo-natales de cause médicamenteuse
5/ Les étiologies plus rares.

Pour les quatre premiers groupes nous ferons état d'observations personnelles. Leurs caractères principaux seront exposés à la lumière des données de la littérature. Pour le dernier groupe nous nous limiterons à une brève étude de la littérature puisque nous ne possédons pas d'observations pour illustrer les variétés étiologiques qui le composent.

HISTORIQUE

Le concept de dysgénésie thyroïdienne est récent puisqu'il a été établi il y a seulement une quinzaine d'années. Après le travail inaugural de HAMILTON (166) qui utilisa en 1943 le radioiode pour affirmer la nature thyroïdienne de certaines tumeurs linguales, des observations isolées d'ectopies thyroïdiennes ont été rapportées. L'importance étiologique de cette forme de dysgénésie n'a cependant été confirmée qu'après la publication de plusieurs travaux d'ensemble. MAC GIRR et HUTCHISON (263) rapportent en 1954 les observations de trois ectopies sur quatre cas explorés par l'iode radioactif. HORST et VON HARNACK (183) font état d'une série de 18 hypothyroïdies comprenant 8 ectopies et 7 athyréoses (1953). H.J. ANDERSEN (8) confirme en 1960 la fréquence de l'ectopie thyroïdienne (14 cas sur 56). Cette notion est fermement établie par le rapport de NEIMANN, PIERSON et MARTIN (299) au 18ème Congrès des Pédiatres de Langue française à Genève en 1961. Les observations présentées par ces auteurs sont reprises dans plusieurs travaux ultérieurs : les thèses de BERTHIER (1961 - 34) et de SAPELIER (1965 - 367), un important mémoire de NEIMANN et coll. (1968 - 302bis). Pour l'Ecole Nancéenne, la dysgénésie thyroïdienne représente 75 % des hypothyroïdies infantiles et l'ectopie constitue la variété la plus fréquente de la dysgénésie (68 %).

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

1/ EMBRYOLOGIE NORMALE. (158, 456).

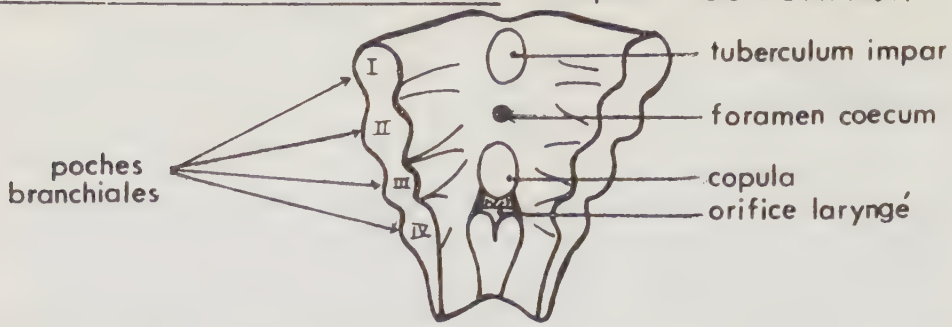
La glande thyroïde provient essentiellement d'une ébauche médiane et impaire et accessoirement de deux ébauches latérales.

a) EBAUCHE MEDIANE

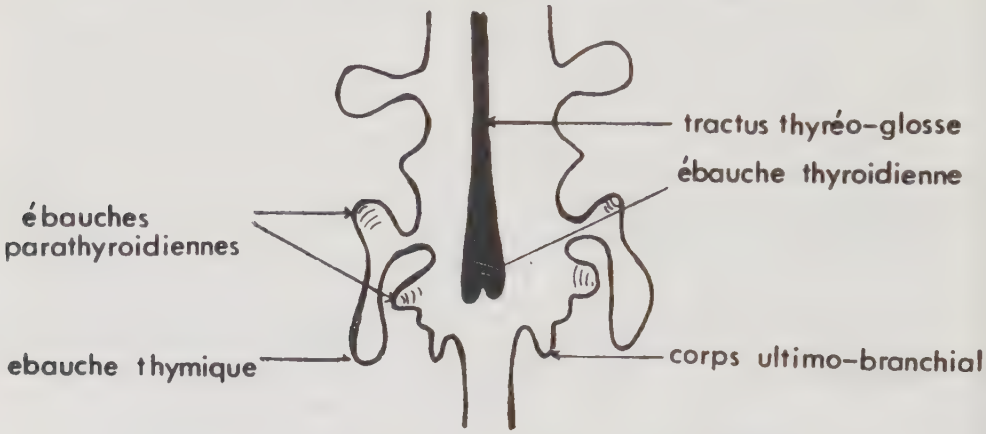
Elle apparait vers le 17ème jour de la vie embryonnaire (embryon de 3 - 4 mm). C'est au début un simple renflement de la paroi ventrale de l'intestin pharyngien qui se développe par multiplication des cellules entoblastiques. Ce renflement se transforme peu à peu en bourgeon puis en diverticule. On ne connait pas de façon précise les mécanismes inducteurs qui déterminent la formation de l'ébauche primitive. Par contre, le mésenchyme situé autour du diverticule primaire favoriserait la constitution du tissu thyroïdien.

Au stade 6,5 mm, l'ébauche médiane a la forme d'un Y renversé avec deux petites masses symétriques (futurs lobes) appendues au futur plancher buccal par un tube (fig. nº 14bis). C'est le tractus thyréoglosse dont l'élongation est sous la dépendance d'un double mécanisme : actif par multiplication cellulaire dans l'épaisseur d'un mésenchyme en développement accéléré et, passif par traction dûe à l'accroissement des autres organes, le coeur en particulier.

PAROI VENTRALE DU PHARYNX d'après P.GUIDONI (158).



DERIVES DES POCHES BRANCHIALES d'après P.GUIDONI (158).



MIGRATION DE L'EBAUCHE THYROIDIENNE

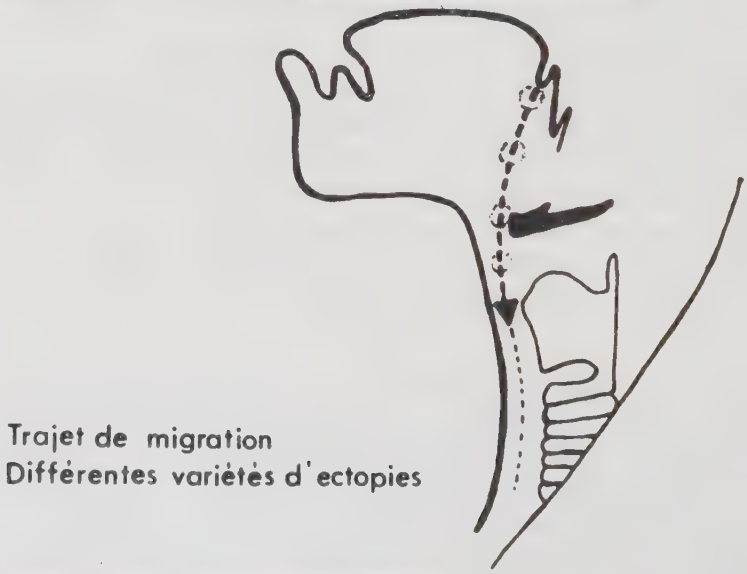


Figure nº 14Bis : données embryologiques

A partir des 35 - 40ème jours (embryon 10 mm), le tractus thyréoglosse commence à se fragmenter et seule persistera sa portion distale.

Ultérieurement on assiste à la différenciation des cellules de l'ébauche médiane. L'aspect primitif est celui de cordons cellulaires en contact étroit avec les formations vasculaires et lymphatiques. Au stade de 20 - 24 mm, apparaissent les vésicules dont le développement s'achève au stade 160mm.

b) EBAUCHES LATÉRALES OU CORPS ULTIMO-BRANCHIAL (fig. nº 14bis).

Naissant au dépens des cinquièmes poches entobranchiales, elles forment avec l'ébauche parathyroïdienne supérieure un ensemble appelé complexe IV qui migre obliquement en bas, en avant et en dedans vers la face dorsale des lobes latéraux de l'ébauche thyroïdienne médiane. L'accolement au lobe respectif qui a lieu au stade 16 mm, semble être à l'origine de deux sortes de phénomènes : d'une part, l'ébauche médiane a un rôle inducteur vis à vis du tissu ultimo-branchial qui se transforme en tissu thyroïdien; d'autre part, cette fusion a un effet favorisant sur la croissance ultérieure des lobes latéraux de l'ébauche médiane. Les cellules du complexe ultimo-branchial sont à l'origine des cellules C ou cellules claires, encore appelées cellules parafolliculaires qui sécrètent la thyrocalcitonine.

c) TRACTUS THYREOGLOSSE.

Le tractus thyréoglosse de HIS qui nait au foramen caecum, à la base de la langue, a une existence pratiquement virtuelle (145 bis). Il commence à se fragmenter dès le 35ème jour. L'ébauche de l'os hyoïde, devant laquelle il passe le plus souvent, permet de le diviser en deux parties distinctes.

La partie supérieure a une destinée variable :

. Disparition complète,

. Fragmentation et persistance de vestiges initiaux sans aucun pouvoir fonctionnel (ZARA - 456).

. Fragmentation et formation d'amas glandulaires constituant de véritables thyroïdes accessoires possédant une relative activité fonctionnelle.

La partie inférieure donne naissance à la pyramide de Lalouette.

2/ ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT (fig. 14 bis).

La longueur de trajet du tractus thyréoglosse et surtout les rapports étroits qu'il contracte avec l'os hyoïde et le bulbe artériel en particulier, expliquent la fréquence des anomalies de son développement. Selon la présence ou l'absence de glande thyroïde principale en situation normale, on distingue les thyroïdes accessoires et les ectopies. Les autres anomalies, d'un moindre intérêt, ne seront que citées.

a) THYROIDES ACCESSOIRES

Elles siègent classiquement dans l'aire du "triangle de WOLFLER" dont la base est le maxillaire inférieur et dont le sommet est représenté par la crosse aortique". En fait on les observe de la langue au diaphragme (ROGERS) en raison de l'influence mécanique du coeur qui est fondamentale.

Les travaux anatomiques de ZUCKERKANDL, KADYI et STRECKEISEN (cités par BERTHIER - 34) ont montré qu'elles étaient fréquentes (20 à 30 % au cours d'examens nécropsiques systématiques). Leur taille est très variable; tous les intermédiaires existent entre le vestige microscopique et la formation cliniquement perceptible. Selon leur fréquence et leur situation, on distingue différentes variétés de thyroïde accessoire :

- Forme linguale, située à la base de la langue (cas le plus fréquent).
- Thyroïdes accessoires supérieures, siégeant entre la région basi-linguale et l'isthme de la glande principale.
- Thyroïdes accessoires inférieures qui se répartissent entre l'isthme et la crosse aortique. Un grand nombre de types sont décrits : intralaryngo-trachéales, prétrachéales, médiastinales, aortiques, péricardiques. . . . etc. .
- Les formations aberrantes latérocervicales sont intraganglionnaires. Les formes habituelles sont des métastases d'un cancer thyroïdien ignoré (ZARA - 456). Certaines sont assimilées à un processus métastatique bénin que GERARD-MARCHANT (145 bis) compare à l'endométriose.

Citons enfin les kystes et les fistules du tractus thyréoglosse qui sont le plus souvent isolés mais peuvent également s'associer à des formations thyroïdiennes accessoires. Leur pathogénie est comparable à celle des thyroïdes accessoires.

b) ECTOPIES THYROIDIENNES

On doit réserver ce terme aux cas où l'hétérotopie thyroïdienne représente le seul tissu glandulaire.

L'ectopie linguale est la plus fréquente, située à la base de la langue, sous le foramen coecum. Plus rares sont les ectopies sus, pré ou sous-hyoïdiennes.

c) ATHYREOSES

Au sens strict, athyréose signifie absence totale de tissu thyroïdien en situation normale, ectopique ou aberrante. NEIMANN (299) a bien montré le peu de solidité des théories qui invoquaient la destruction par un processus infectieux d'une glande développée et située normalement. D'autre part, l'hypothèse d'une absence complète de formation de l'ébauche primitive n'a pas été confirmée par les travaux anatomiques. En effet, chaque fois que l'exploration a été complète et minutieuse, on a découvert soit un foramen caecum, soit des vestiges embryonnaires le long du trajet du tractus thyréo-glosse.

L'athyréose "stricto-sensu" n'existe donc vraisemblablement pas. On désigne sous ce terme l'état anatomique correspondant à un arrêt précoce du développement de l'ébauche thyroïdienne. La traduction isotopique d'une telle situation est l'absence de fixation ou la fixation très faible du radioiode dans la région cervicale.

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

Les formes anatomo-pathologiques des dysgénésies sont faciles,à concevoir après ce rappel embryologique. On peut en distinguer trois types

principaux (BERTHIER, 1961 - 34) parmi plusieurs variétés possibles.

1/ TISSU EMBRYONNAIRE SANS TISSU GLANDULAIRE A LA BASE DE LA LANGUE.

Cette forme correspond à l'athyréose. Elle est responsable d'une hypothyroïdie grave, à révélation précoce, mais à début le plus souvent anténatal. Après la première observation rapportée par MARESCH en 1898, d'autres auteurs ont décrit des cas analogues. Il s'agit de petites formations nodulaires composées en majeure partie de tissu conjonctif au sein duquel on peut rencontrer quelques glandes muqueuses. Ces tissus sont dépourvus de toute activité fonctionnelle.

2/ ECTOPIES LINGUALES

Elles sont constituées, en proportion variable, par du tissu thyroïdien fonctionnel (vésicules remplies de colloïde) et par des vestiges indifférenciés du tractus thyréoglosse (ASCHOFF - 11, HAMMAR - 167, ERDHEIM 122). Il n'existe aucune limite nette, pas la moindre capsule, et le tissu ectopique est mélé aux éléments anatomiques voisins. La vascularisation par les artères thyroïdiennes fait totalement défaut ce qui prouve bien que l'arrêt de la migration s'est situé avant la pénétration de l'ébauche thyroïdienne par les éléments vasculaires issus du bulbe artériel.

3/ GOITRES LINGUAUX

On doit les considérer comme une variété de la forme précédente. L'îlot ectopique, soumis à une forte stimulation thyréotrope, peut s'hyperplasier et constituer une formation d'aspect tumoral. Ils se traduisent davantage par des manifestations compressives que par des signes d'hypothyroïdie.

4/ AUTRES VARIETES D'ECTOPIES

Un aspect particulier est réalisé par le nodule médian du cou, de siège sus ou sous-hyoïdien, pouvant comporter ou non des signes d'hypothyroïdie fruste (PESNEL et coll., 1969 - 317).

Certaines associations dysgénétiques (ectopie haute du thymus, trouble de la migration parathyroïdienne et ectopie thyroïdienne) témoignent d'une "maladie embryologique des troisième et quatrième poches branchiales" selon l'expression de TRAITZ, reprise par NEIMANN (302 bis).

5/ HYPOPLASIE THYROIDIENNE

Ces faits sont assez mal connus et peu d'observations font état de telles anomalies (GRUEBER, RUESSOW, MARCHANT, ROHDE cités par WEGELIN - 445). Dans certaines de ces observations l'anomalie thyroïdienne s'associe a une dysmorphie faciale et à une hypoplasie du thymus. Dans l'observation de ROHDE citée par NEIMANN (301 bis) l'hypoplasie thyroïdienne n'intéressait qu'un lobe dont la vascularisation n'était plus assurée que par l'artère thyroïdienne supérieure. D'autres observations font

état d'anomalies thyroïdiennes diverses (agénésie de l'isthme thyroïdien dans les observations de ROSSLE - 344 et de LOBDELL - 253; agénésie d'un lobe dans une autre observation de ROSSLE - 344; ectopie thyroïdienne dans la dernière observation de ROSSLE - 355, hypoplasie thyroïdienne dans l'observation de SACREZ - 361). Toutes ces anomalies s'accompagnaient de l'ensemble malformatif classique connu sous le nom de syndrome des 3ème et 4ème poches branchiales ou syndrome de DI GEORGE. En aucun cas la réduction du parenchyme thyroïdien n'était suffisante pour entrainer une hypothyroïdie.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous pouvons faire état de 50 observations de Dysgénésies Thyroïdiennes qui se répartissent de la façon suivante : 16 athyréoses et 34 ectopies. Leurs principales caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques sont résumées sur les tableaux nº 11, 12 et 13. Nous avons classé 16 observations dans le groupe des athyréoses. Dans 11 cas l'absence de tissu fixant ne faisait aucun doute (taux maximum de fixation nul ou inférieur à 2 %). Les cinq observations restantes, plus anciennes; n'ont pas été explorées par le radioiode pour diverses raisons. Elles ont cependant été rangées dans ce groupe en raison de leur début néo-natal et surtout à cause de leur aspect d'emblée très sévère.

Les observations d'ectopie sont au nombre de 34. L'observation nº 46 est incluse dans ce groupe. L'histoire clinique est en effet caractéristique. L'absence de toute fixation et la négativité du test de QUERIDO sont en faveur d'une ectopie épuisée.

Les 50 observations de dysgénésie thyroïdienne sont représentées sur les tableaux 11, 12, 13 aux pages qui suivent.

observations n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
S. CLINIQUES																
Age Début apparent	N.N	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Age Diagnostic	3m	4m	3m	3A	1m	9m 5A	3m		3m	3m		4m	6m 5A	3m	1A	6m
Naissance Poids	3,2	3,1			3,1		3,6	3,6	3,7	3,6		3,8	4,5		4,5	5,2
Naissance Taille					50				50	50		50				
Ictère prolongé	+	+			+				+	+			+			
Anorexie	++	++			+		+		+	++		+	+	+		
Constipation	+	++			+		++		++	+		+				
Troubles Resp.	+								+	+			+	+	+	
Macroglossie	+	+			+		+		+	+		+			+	+
Myxoedeme	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+		+		+
Age Chronol.	3m	4m		3A $\frac{1}{2}$			3m		3m $\frac{1}{2}$	3m $\frac{1}{2}$		4m		4m		
Retard Statural (DS)	-2	-2		-4			-3		-2,5	-2		-1		-2,2		
Age Statural	1m $\frac{1}{2}$	2m		2A			1m		1m $\frac{1}{2}$	2m		3m		4m		
Deviation Pondérale	N	N		N			N		N	N		N		N		
Rapport I/S	-4%	-4%		-10%					-4%	-6%						
Hypertrophie musculaire		+		+					+	+					+	
Q.I.	60					35	107		108	50				82		
S. RADIOLOGIQUES																
Age Osseux	0	0		6			0	0	0	0		3		0		
Dysgénésies	+	+		+	+		+		+		+	+	+	+	+	+
S. BIOLOGIQUES																
Cholestérolémie	4,5	1,8		3,8	2,4	2,4			6	2,3				1,4	3,4	2,4
Réflexogramme	340					310				350		350				
P.B.I (en γ/100ml)	<1									<1		1,8				
Fixation ^{131}I	2%	0%	0%			0%	0%		0%	0%			0% +TSH	2%	0%	0%

Tableau n° 11 : Athyréoses : données cliniques, radiologiques et biologiques.

	SIGNES CLINIQUES DE DEBUT											SIGNES D'EXAMEN					SIGNES PARACLINIQUES						
N°OBSERVATION	SEXE	AGE DE DEBUT	AGE DIAGNOSTIC	DISSOCIATION P/T	ICTERE PROLONGE	ANOREXIE	CONSTIPATION	SOMNOLENCE	TR. DEGLUTITION	TR. RESPIRATION	MACROGLOSSIE	MYXOEDEME CLASSIQUE	RETARD STATURAL (en D.S.)	DEVIATION POND.	RAPPORT I/S (en %)	HYPERTROPHIE MUSC	CHOLESTEROLEMIE	6é.H FIXATION 131 I. T^{x}_{1}.Max.		P.B.I. (en γ %).	REFLEXOGRAMME	AGE OSSEUX	Q.I.
17	F	6A	12 A.									+	3	+2		0	2	4	4			12A	85
18	M	3A	3A			+	+	+					2,5	N		0		15	3				96
19	F	1A 9m	4A				+					++	4	N	N		4	4	6	6	320		91
20	M	9A	9A										2,5		-10			8	17		350	3A	85
21	F	8m	3A			+	+	+				++	4	+3		+	4	1	3	08		6m	66
22	F	2m	11A			+	+	+	+	+	+	++	5	+3		+	4	1	3			6A	45
23	F	3m	(6m) 12A															3	10			10A	95
24	F	2m	(8m) 18m		+	+	+	+				++	3,8			+	6,5	10	14				
25	F	3m	1A			+	+	+			+	++	2,5		-3		3	5	5			3m	23
26	F	NN	2A				+	+					2,3		N		2,4	13	14			6m	35
27	F	1A	1A 6m			+	+	+				++	2,5	+1			3,8	5	7	2		8m	
28	F	8m	(1A) 9A									++	3,3	N	-6	+	4,9	3	5			6A	50
29	F	NN	1A				+	+	+	+	+	++	1	N	N	+	3,8	4	4	1,8 4,4		3m	80
30	F	1A	6A				+	+				+	5	+1	-10			11	11			3m	40
31	M	2m	8A		+		+				+	++	4,2	+2	-10		3,3	3	4 TSH		360	3A	35
32	F	1m	2A 8m	+			+	+			+	++	7	+1	-11	+	3,8	5	9		605	3m	25
33	F	1m	1A 8m		+	+	+	+	+	+	+	++	2	N	-15		2,5	8	8			6m	82
34	M	3m	4m		+							++	5	N	8		2,6	3	7	2		3m	
35	F	NN	9A 9m				+	+				++	3,5	1	-10		2,3	2	8			3A	67

ECTOPIES THYROIDIENNES - OBSERVATIONS 17 à 35

Tableau n° 12 : Ectopies : sémiologie clinique et paraclinique (observations n° 17 à 35).

	SIGNES CLINIQUES DE DEBUT											SIGNES D'EXAMEN					SIGNES PARACLINIQUES						
N° OBSERVATION	SEXE	AGE DE DEBUT	AGE - DIAGNOSTIC	DISSOCIATION P/T.	ICTERE PROLONGE	ANOREXIE	CONSTIPATION	SOMNOLENCE	TR. DEGLUTITION	TR. RESPIRATION	MACROGLOSSIE	MYXOEDEME CLASSIQUE	RETARD STATURAL (en D.S.)	DEVIATION POND.	RAPPORT I/S (en%)	HYPERTROPHIE MUSC	CHOLESTEROLEMIE	FIXATION I131 6 H.	FIXATION I131 T. Max.	P.B.I.	REFLEXOGRAMME	AGE OSSEUX	Q.I.
36	F	NN	2A			+	+	+			+	++	5,5	N		+	3,6	4	4			1 A	
37	F	1 A	3A 1/2 10A										1	N				3	10				
38	M	5A	7A										5	1				5	10			2 A	95
39	F	1A	5A		+			+				+	5	N	-6	+	3	5	9	1,5	380	6 m	70
40	M	8m	1A 3m					+					1	N			2,2	3	4				
41	F	NN	1A 6m		+		+				+	++	2	N	-2		7,1	4	5	1,3	360	0	
42	F	NN	5A 6m		+	+	+	+			+	++	5	1	-10		4	3	5	1	400	6m	
43	F	3	3M		+		+	+			+	++	2,5	1	-4	+	3,2	2 TSH	4		300	0m	83
44	F	NN	6m		+		+	+	+		+	++	5	N			3,3	2	3	6		<3m	
45	H	NN	m		+		+	+					1	N			2,7	3	3			<3m	
46	F	10A 14A	14A																				
47	F	8m	1A			+	+	+			+	++	2	N		+	2,8	1	5	1		<3m	70
48	M	3A 6m	4A 6m		+			+				+	4	1	-6		3	6	6			4m	85
49	F	NN	21M			+	+			+	+	++	2	N			5	12	1				20
50	F	NN	1A				+				+	++	4					8	1	2		0	

ECTOPIES THYROIDIENNES – OBSERVATIONS 36 à 50

Tableau no 13 : Ectopies : sémiologie clinique et paraclinique (observations no 36 à 50).

COMMENTAIRES

1/ GENERALITES

a) FRÉQUENCE.

Sur un total de 70 observations d'hypothyroïdies infantiles nous avons observé 22,8 % d'athyréoses et 48,5 % d'ectopies. Ces chiffres diffèrent sensiblement de ceux qui ont été publiés dans la littérature. NEIMANN et coll. (34, 299, 302bis, 366) ont insisté sur la grande Fréquence des dysgénésies qui constituent 75 % de leurs observations. La majeure partie est représentée par l'ectopie qui correspond à 68 % des cas. Les chiffres rapportés par d'autres auteurs (BERNHEIM, GNAMEY et coll., DESGREZ et coll., ANDERSEN) sont très différents. Le pourcentage des ectopies est en effet beaucoup plus restreint dans les statistiques de ces auteurs, oscillant entre 20 et 40 %.

Ces chiffres font apparaitre une grande discordance si bien que "l'importance numérique de l'ectopie thyroïdienne reste un sujet de discussion" (NEIMANN et coll., 302bis). Nous analyserons plus loin les raisons de ces divergences.

b) SEXE

Le nombre de cas observés chez les filles (37 cas) est significativement plus élevé que celui observé chez les garçons (13 cas). Cette proportion de 1 garçon pour 3 filles est, à notre connaissance, l'une des plus importantes qui ait été rapportée. BERTHIER (34), H.J. ANDERSEN (8) et LOWREY (259) font état d'une proportion de 1 garçon pour deux filles.

2/ DONNÉES CLINIQUES

La sémiologie des ectopies est assez différente de celle que réalisent les athyréoses. Nous envisagerons donc de façon séparée les commentaires cliniques qui concernent ces deux groupes.

Athyréoses. (tableau nº 11).

L'aspect clinique confère à ce groupe une allure homogène.

a) - LE DÉBUT, très précoce dans tous les cas, s'est fait dans les toutes premières semaines de la vie. Ces formes correspondent au cadre des hypothyroïdies précocissimes apparues avant le troisième mois (BERTHIER - 34). Dans la statistique de cet auteur, ce groupe comprend non seulement la totalité des "athyréoses" mais aussi 44 % des ectopies et 71 % des cas de glande en place. Il ne faut donc pas tirer argument de la précocité de l'hypothyroïdie pour un classement éventuel dans le groupe des dysgénésies majeures.

b) - LES PETITS SIGNES DÉCELABLES A LA NAISSANCE ont été analysés dans la plupart des cas.

. Le poids de naissance, connu dans 10 observations est supérieur à 3 kg 500 dans 8 cas (observations nº 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15 et 16) et supérieur à 4 kg dans 3 cas (observations nº 13, 15,et 16). La moyenne est de

3 kg 800, chiffre un peu supérieur à celui rapporté par BERTHIER (34) (3 kg 650). Dans les 4 cas où la taille de naissance est connue, il n'a pas été noté de dissociation staturo-pondérale (observations nº 5, 9, 10 et 12).

. LES CIRCONSTANCES DE L'ACCOUCHEMENT ont été anormales dans deux cas. Dans l'observation nº 9, la naissance a eu lieu 15 jours après le terme prévu. L'accouchement fut provoqué et une courte réanimation fut nécessaire. Le terme était également dépassé dans l'observation nº 12, mais il n'existait pas de difficultés obstétricales.

. LA PERSISTANCE ANORMALEMENT PROLONGEE DE L'ICTERE NEO-NATAL DIT PHYSIOLOGIQUE est retrouvée 6 fois sur 10 dans les cas où les renseignements sont exploitables. Sa durée est variable :

- 10 à 15 jours (observations nº 1, 5 et 10).
- Plus de 15 jours (observations nº 9 et 13).

1 mois (observation nº 2).

c) - Un ou plusieurs symptômes typiques existaient dès les premières semaines, voire même dès la naissance. Sans revenir dans le détail de la sémiologie (tableau nº 11) il convient de rappeler la FRÉQUENCE DES SIGNES CLASSIQUES :

. Anorexie dès les tous premiers jours (9 cas).

. Constipation (7 cas), particulièrement importante dans 3 observations (nº 2, 7 et 9).

. Somnolence anormale et retard à l'éveil psychomoteur (9 cas). Les troubles du comportement étaient tellement importants dans l'observation nº 2 que le diagnostic avait été évoqué, par l'entourage. Il ne fut porté malheureusement qu'à l'âge de 4 mois.

. Troubles de la déglutition et de la respiration, accès de suffocation (6 cas). L'observation nº 9, déjà citée, est à cet égard très remarquable. En effet, l'intensité des crises asphyxiques avec cyanose et état syncopal en imposait pour une cardiopathie congénitale.

. Macroglossie (9 cas).

d) - L'ASPECT MYXOEDEMATEUX a été réalisé dans tous les cas aux alentours des 3ème mois, quelquefois même avant. Dans les cas où le diagnostic a été fait précocément, le retard statural n'était pas encore trop important, variant entre - 1 et - 2 D.S. Il était plus accusé dans trois observations (observations nº 4, 7 et 9) où il atteignait respectivement - 4, - 3 et 2,5 D.S. On doit davantage compter sur l'aspect dysharmonieux de l'insuffisance staturale, caractère qui existait dans tous les cas en particulier dans les observations nº 1, 2, 4, 9 et 10.

Au total le diagnostic pouvait être porté chez ces 16 malades au plus tard aux 3 - 4 ème mois. Ce ne fut le cas que dans 7 observations. Ailleurs, ce retard peut avoir contribué au mauvais pronostic enregistré (observations nº 4, 6, 13, 15 et 16 en particulier). Voici quelques exemples de dysgénésie majeure.

● **Observation n° 1, R. . . Delphine, née le 18.7.70 (dossier n° 1404/70).**

L'anorexie a débuté dès la naissance chez la petite Delphine R. . . . La naissance a été normale (poids 3 kg 150, taille non mesurée, pas de souffrance néo-natale). Très vite la mère observe d'importantes difficultés d'alimentation : l'enfant tête mal, ne finit pas ses biberons et présente des troubles de la déglutition à l'origine de crises de cyanose. Elle est constipée depuis deux mois.

A l'entrée dans le service, l'enfant est âgée de 3 mois. L'aspect est déjà tout à fait typique. Il existe un retard statural (- 2 D.S.) d'aspect dysharmonieux (I/S - 4 %). Le teint est pâle avec cyanose péri-buccale et péri-nasale. La macroglossie est évidente. On note une hernie ombilicale. L'enfant est anormalement calme. Son cri est rare et de timbre rauque.

Le diagnostic est donc évoqué sur les simples données de l'interrogatoire et de l'inspection. Il est confirmé par les examens paracliniques : hypercholestérolémie à 4,50 g/1., anémie hypochrome (G.R. : 2 610 000), retard de la maturation osseuse, dysgénésie carpotarso-épiphysaire importante et allongement du réflexogramme achilléen (340 millisecondes). Le P.B.I. est effondré (0,5 gamma/100 ml). L'exploration isotopique révèle une fixation maximale de 2 % à la 24ème heure. La recherche minutieuse d'une glande ectopique est négative.

Dans l'observation suivante, le myxoedème pouvait être reconnu dès les tous premiers mois. Le retard à l'établissement du diagnostic, le traitement insuffisant et l'absence de surveillance correcte sont responsables du mauvais pronostic enregistré.

● **Observation n° 6, G. . . Patrice, né le 4.5.64 (dossier n° 1216/69).**

Le début de l'affection se situe dans la période néo-natale. A l'âge de 2 mois le tableau complet du myxoedème est réalisé. Le diagnostic n'est porté qu'à l'âge de 9 mois, en Janvier 1965. L'enfant n'est pas hospitalisé et l'exploration complète de son insuffisance thyroïdienne n'est pas effectuée. Le traitement substitutif est institué mais la surveillance est très irrégulière.

Patrice est examiné pour la première fois dans le service en Septembre-Octobre 1969. Le développement staturo-pondéral est normal. Les seuls signes anormaux sont constitués par une sècheresse de la peau au niveau des extrêmités. L'âge osseux est de 5 ans, sensiblement identique aux âges statural et chronologique (5 ans et demi). L'exploration isotopique n'objective aucun tissu fixant en situation normale ou ectopique. Malheureusement l'état de cet enfant est maintenant celui d'un encéphalopathe. Le Q.I. est à 35.

Ectopies (tableaux n° 12 et 13).

Dans l'ensemble, nos cas peuvent être classés sous 3 rubriques :

. Les formes à début néo-natal : 18 observations.

. Les formes à début précoce, de 3 mois à 2 ans : 10 Observations

. Les formes à révélation tardive se manifestant après l'âge de 2 ans : 6 observations.

a) - FORMES A DÉBUT NÉO-NATAL.

Dans 19 observations, l'hypothyroïdie a débuté avant le troisième mois, le plus souvent dans la période néo-natale. Au premier abord, la sémiologie de ces formes ne diffère guère de celles des "athyréoses" :

. Le poids de naissance est en moyenne de 3 kg 200. Il est inférieur à celui des athyréotiques (3 kg 800). Si l'on considère maintenant la moyenne des poids de toutes les observations d'ectopie, la moyenne passe à 3 kg 280. Elle reste très inférieure aux valeurs rapportées par BERTHIER dans cette forme de dysgénésie (3 kg 700). Ces constatations sont différentes de celles de NELL (297) et de FREDERICH (139) qui ont observé fréquemment des poids de naissance élevés.

. L'INCIDENCE DE L'ICTERE NÉO-NATAL PROLONGÉ est assez surprenante dans ce groupe puisque ce symptôme a été noté 10 fois sur 19 cas (55 %). L'ictère était souvent intense et prolongé au point de faire errer le diagnostic (observation nº 42).

. LES AUTRES SIGNES CLASSIQUES ont été observés avec une grande fréquence. En effet, sur 18 observations nous avons observé :

- une anorexie : 7 fois.
- Une macroglossie : 13 fois.
- la somnolence anormale et le retard psycho-moteur : 15 fois
- l'aspect myxoedémateux classique : 16 fois.
- La constipation : 17 fois.

Ces chiffres peuvent paraitre paradoxaux. Ils donnent à penser que l'ectopie à début précoce est d'expression clinique plus évidente que le myxoedème athyréotique. La raison est à rechercher dans le retard apporté à l'établissement du diagnostic. Dans tous les cas sauf trois (observations nº 34, 43 et 45) ce retard est considérable allant de quelques mois (3 à 6 mois dans les observations nº 24, 44, et 47) à plusieurs années : deux ans (observation nº 49), cinq ans (observation nº 42), huit ans (observation nº 31) et 9 ans (observation nº 35).

Ainsi les formes très précoces de l'ectopie thyroïdienne méritent d'être individualisées à un double point de vue, fonctionnel et clinique :

. Sur le plan fonctionnel, la persistance d'une sécrétion hormonale minime peut suffire à masquer les symptômes de l'insuffisance thyroïdienne pendant quelque temps.

. Sur le plan clinique, l'apparition plus progressive des signes peut rendre le diagnostic moins évident que dans le groupe des athyréoses. Cependant, au bout de quelques mois, le tableau clinique réalisé est très caricatural.

b) FORMES PRECOCES DEBUTANT ENTRE 3 MOIS ET 2 ANS.

Ce cadre comprend dix cas et peut paraitre artificiel (Obs. nº 19, 21, 23, 27, 28, 30, 37, 39, 40, 47). En réalité il est constitué par deux types d'observations. Les unes correspondent à des malades du groupe précédent dont l'évolution a été plus longue et dont le début, en réalité plus précoce, n'est pas correctement précisé par l'interrogatoire de la famille.

Les autres sont de véritables formes différées, marquées par un indiscutable intervalle libre de 1 an à 1 an et demi entre la naissance et le début des troubles. En voici quelques exemples.

● **Observation nº 26 : V... Raphaële, née le 8.10.65 (dossier nº 1028/67).**

Née prématurément à 8 mois de gestation, Raphaële V... ne pèse que 2 kg 150. L'accouchement et la période néo-natale se sont déroulés normalement. Aux dires des parents le développement de l'enfant est tout à fait satisfaisant pendant les huit premiers mois. Puis, progressivement, se seraient installés le retard psychomoteur et l'insuffisance staturale. En fait l'anorexie est plus ancienne et s'associait à de la constipation vers le quatrième mois.

L'enfant n'est examinée pour la première fois dans le service qu'à l'âge de 2 ans. Il existe un retard statural harmonieux (taille 77cm, - 2, 3 D.S.). Le poids est normal pour l'âge statural (8kg100) Le retard psychomoteur est important (âge de développement global : 10 mois). L'électroencéphalogramme révèle une mauvaise maturation cérébrale (activités rapides, abondantes et instables).

L'existence d'un important retard de la maturation osseuse (âge osseux : 6 mois), sans dysgénésie épiphysaire évidente, incite à pratiquer une exploration de la fonction thyroïdienne. La scintigraphie (21.10.67) met en évidence un ilot fixant en position cervicale, sus-hyoïdienne. La fixation est d'emblée maxima atteignant 12% à la première heure puis reste en plateau (13, 14, 14, et 14 % au bout de 6 H., 1, 2 et 3 jours). Cet ilot ectopique répond bien à la T.S.H. qui permet en outre de mieux visualiser son volume très restreint.

Dans l'observation suivante et dans l'observation nº 39 exposée plus haut, les signes sont apparues très progressivement. De tels faits sont très classiques (observation nº 24 de BERTHIER, 34). Au début, l'hypothyroïdie est modérée mais, peu à peu, la glande ectopique ne suffit plus à assurer les besoins périphériques. Le tableau complet du myxoedème est alors constitué. Fait capital souligné par BERTHIER, l'oligophrénie fait le plus souvent défaut.

● **Observation nº 19 : P. . . Valérie, née le 20.2.65 (dossier nº 325/70).**

Née post-terme (15 à 20 jours) cette enfant a présenté une souffrance foetale et néo-natale importante. Le travail a duré plus de 24 heures. Il existait une importante cyanose dans les premières minutes. Une réanimation fut nécessaire. Puis, très rapidement, l'état de l'enfant s'améliore. Les 21 premiers mois se passent d'une façon satisfaisante à part un épisode de constipation à l'âge de 6 mois.

A partir de 2 ans, on assiste à une stagnation de la courbe staturale. Puis les cheveux deviennent secs et les ongles cassants. Peu à peu s'installe une apathie tandis que le retard statural progresse.

En Février 1969, à l'âge de 4 ans, Valérie est admise dans le service. Le retard statural confine au nanisme (taille 85 cm, - 3, 8 D.S.) mais il est d'aspect harmonieux. La peau est sèche. La voie est rauque. Il existe une petite hernie ombilicale. Très lente et apathique, l'enfant ne présente cependant aucun retard psychique puisque son Q.I. est à 90.

Les résultats des examens paracliniques d'orientation sont très démonstratifs :
- Hypercholestérolémie à 4 g/1.
- Retard de la maturation osseuse (Age osseux : 1 an 1/2).
- Dysgénésie modérée des points d'ossification.
- Ballonnisation de la selle turcique.
- Test de Hamolsky diminué à 0,13 % (témoin : 0,19 %).
- Réflexogramme achilléen allongé : 320 millisecondes.

Le traçage à l'iode 131 confirme le diagnostic d'hypothyroïdie. La radioiodémie mesurée à la 24ème heure est nulle. La courbe de fixation dessine un plateau à 4, 5 et 6%, respectivement à 1, 6 et 24 Heures.

La cartographie met en évidence un petit ilot aberrant à la base de la langue.

L'aspect évolutif de cette observation est assez proche de celui que réalisent les formes à révélation tardive que nous allons envisager dans le paragraphe suivant.

c) - FORMES A RÉVÉLATION TARDIVE

Nous avons six observations de ce type dans notre statistique. L'insuffisance thyroïdienne a débuté entre 3 ans et 10 ans pour les cas extrêmes. Deux notions cliniques dominent la sémiologie de ces observations; ce sont la fréquence des formes à début pauci-symptômatique et la grande constance du retard statural.

. LE MODE DE DÉBUT EST ASSEZ VARIABLE :

- Retard statural modéré et troubles du rendement scolaire dans l'observation nº 20.
- Obésité et difficultés scolaires (observation nº 46).
- Retard psychomoteur (observation nº 48).
- Retard statural ou nanisme (observations nº 17, 18 et 38).

. LA GRANDE FRÉQUENCE DU RETARD STATURAL OU DU NANISME doit être remarquée puisque l'insuffisance staturale n'est jamais inférieure à - 2,5 D.S. (observations nº 18 et 20). Dans un cas elle est de - 3 D.S. (observation nº 17) et dans trois elle répond à la définition du nanisme (- 4, - 4,2 et - 5,2 D.S. dans les observations nº 48, 46, et 38). Un aspect dysharmonieux n'est observé qu'à deux reprises (brachyskélie à - 6 % et - 10 % dans les observations nº 48 et 20).

LES SIGNES INITIAUX demeurent isolés pendant un temps variable puis apparaissent peu à peu les symptômes d'insuffisance thyroïdienne (observations nº 17, 18, 38, 46 et 48) qui permettent alors le diagnostic. Habituellement le psychisme est bien conservé puisque tous les Q.I. se situent au dessus de 80.

Deux de ces observations ont été exposées plus haut, au chapitre des formes à type de retard statural isolé (observations Nº 20 et 38). En voici une troisième très caractéristique bien que l'on ne possède pas la preuve formelle de l'ectopie. Le caractère un peu inhabituel des signes de début et leur séquence progressive expliquent dans une certaine mesure le retard du diagnostic. L'épuisement de la glande ectopique représente l'évolution logique, surtout en période pré-pubertaire où les besoins hormonaux sont accrus.

● **Observation nº 46, B. . . Martine, née le 15.2.53 (dossier nº 554/67).**

Le développement de Martine est normal à tout point de vue jusqu'à l'âge de 10 ans.

Une obésité apparait alors et devient assez rapidement importante (poids 50 kg + 4 D.S.). Elle s'accompagne d'une asthénie puis d'une apathie. Les troubles du rendement scolaire dominent les préoccupations familiales. L'enfant redouble le cours moyen 2ème année. Une thérapeutique dite "amaigrissante" est sans effet particulier.

La symptomatologie se complète alors par l'apparition d'une frilosité anormale et d'une constipation. La courbe staturale ne progresse plus beaucoup à partir de 11 ans 1/2.

L'enfant est examinée pour la première fois dans le service au mois de Juin 1967; elle est âgée de 14 ans et 4 mois. La prescription d'extraits thyroïdiens à doses insuffisantes par le médecin traitant est responsable de certaines modifications sémiologiques. On note en effet :

1/ Un retard statural important, véritable nanisme, puisque la taille n'est que de 132 cm (- 4,2 D.S.) correspondant à un âge statural de 9 ans et 4 mois. La surcharge pondérale a diminué mais reste encore importante (poids 40 kg, + 3 D.S. par rapport à l'âge statural).

2/ Des signes modérés de la série myxoedèmateuse caractérisés par une frilosité, une certaine apathie et une peau sèche, sans la moindre infiltration.

3/ Un retard discret de la maturation osseuse (âge osseux : 11 ans) mais l'enfant avait reçu des extraits thyroïdiens.

Le diagnostic d'hypothyroïdie est immédiatement évoqué. Il est confirmé par l'ensemble des examens paracliniques : hypercholestérolémie à 7,80 g/1. avec hyperliphémie d'intensité parallèle à 16,5 g/1., abaissement du métabolisme de base à - 33 %, allongement considérable du réflexogram-

me achilléen à 480 millisecondes, diminution de la valeur du test de Hamolsky (0,09). Le traçage à l'iode 131 n'objective aucune fixation appréciable dans la région cervicale (2 %).

L'histoire clinique de cette jeune fille est tout à fait typique d'une ectopie épuisée. Cependant le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne d'origine haute pouvait être discuté d'autant qu'il existait un certain degré de ballonnisation de la selle turcique.

En fait plusieurs arguments plaidaient contre cette hypothèse :

1/ L'absence de déficit de l'axe corticotrope : élimination urinaire des 17 céto et des 17 O.H. strictement normale et test à la métopirone franchement positif, les 17 O.H. passant de 2,3 à 5,5 mg/24 H.

2/ L'absence de déficit gonadotrope puisque le développement pubertaire se faisait normalement, l'enfant devant être réglée à 14 ans 8 mois.

3/ Enfin l'évolution staturale devait être satisfaisante sous traitement par les extraits thyroïdiens avec une remarquable accélération de la vitesse de croissance durant les premiers mois du traitement. (gain de 10, 5 cm pendant la première année).

Le test de QUERIDO infirmait définitivement cette hypothèse, ne modifiant en aucune façon la fixation de l'iode radioactif. Avec un recul de plusieurs années, le pronostic apparait excellent : la taille est de 151 cm (- 2 D.S.), Martine ayant comblé 2,2 D.S. en 3 ans. Son développement intellectuel est très satisfaisant (Q.I. : 100).

d) - Nous ne ferons que citer certaines FORMES RARES :

. LE GOITRE LINGUAL, développé à partir d'une glande ectopique soumise à une intense stimulation hypophysaire, a été décrit pour la première fois par MONTGOMERY en 1936. C'est une éventualité assez exceptionnelle dont la sémiologie est à base de troubles vocaux ou laryngés, d'apparition brutale comme dans l'observation nº 32 de BERTHIER (34) et NEIMANN (302bis). Nous n'en avons pas observé.

. LES ECTOPIES évoluant sous le masque d'une TUMEUR LINGUALE sont bien connues. Leur expression clinique est généralement peu typique. NEIMANN (302bis) en rapporte un cas qui illustre bien l'importance fondamentale d'une exploration isotopique avant toute intervention d'exérèse sur tumeur de la base de la langue.

. LA DÉGÉNÉRESCENCE EPITHÉLIOMATEUSE parait assez rare (21 cas décrits en 1963 : FISH, cité par GERARD-MARCHANT - 145 bis).

3/ SIGNES RADIOLOGIQUES

Le retard de l'âge osseux est pratiquement constant dans le groupe des hypothyroïdies par dysgénésie. Il existe 33 fois sur 34 observations soit 97 % des cas.

La formule classique âge osseux $<$ âge statural $<$ âge chronologique a été observée dans 31 cas sur les 34 observations où ces données peuvent être appréciées, soit 91 % des cas.

La dysgénésie carpo-tarso-épiphysaire a été observée dans 39 cas sur 44 observations radiologiques utilisables (88 %). Le pourcentage des petits signes dits accessoires s'établit de la façon suivante :

- Densification anormale de la base du crâne : 14 fois soit 32 %.
- Signes vertébraux : 6 fois (13 %).
- Signes métaphysaires : 6 fois (13 %).

- Retard dentaire : 3 fois (7 %).
- Ballonnisation de la selle turcique : 3 fois (7 %).

Ces chiffres illustrent toute l'importance du retard de la maturation osseuse qui avec la dysgénésie carpo-tarso-épiphysaire et la formule âge osseux < âge statural < âge chronologique constitue l'un des éléments capitaux du diagnostic.

4/ DONNÉES BIOLOGIQUES

L'analyse de ces 50 observations a permis de vérifier la valeur diagnostique des signes d'orientation clinique et le grand intérêt des nouveaux moyens d'exploration paracliniques.

La cholestérolémie, connue dans 34 cas avant tout traitement, est 32 fois supérieure à 2 g/1. et 25 fois supérieure à 2,50 g/1. Fait intéressant elle se situe 20 fois au dessus de 3 g/1. Par ailleurs on peut noter qu'elle est 20 fois supérieure à 2,50 g/1 dans les 26 cas de formes précoces (athyréoses et ectopies précocissimes) où elle a été dosée, ce qui correspond à un pourcentage de 77 % des cas. Ces résultats sont différents de ceux observés par BERTHIER dans le groupe des malades âgés de moins de 1 an (34). Nous n'avons pas observé de différences significatives selon la tranche d'âge envisagée, au dessous de 1 an et après 1 an.

Le réflexogramme achilléen a été utilisé dans 12 cas, à des fins diagnostiques (observations nº 1, 6, 10, 12, 19, 20, 31, 32, 39, 41, 42 et 43). Chez tous ces malades le tracé est notablement allongé. Ces résultats s'accordent bien avec les résultats obtenus par d'autres auteurs (63, 222, 238, et à ceux que nous avons obtenus (274, 348). Cette conception illustrée par la phrase de TUBIANA et coll. (430) : "Pour sa fidélité et sa simplicité le réflexogramme achilléen mérite d'être retenu dans les examens les plus utiles chez un malade suspect de dysthyroïdie", doit cependant être nuancée par certains travaux plus récents (91) qui mettent en doute la fidélité de cet examen.

Le dosage du P.B.I. a été effectué dans 14 cas avant toute thérapeutique. Les résultats concordent avec l'ensemble des données cliniques et paracliniques : taux sensiblement nul ou très bas dans les athyréoses (observations nº 1 et 10), persistance d'une petite sécrétion hormonale responsable d'un P.B.I. effondré mais pas tout à fait nul (observations nº 21, 27,29 34, 39, 41, 42, 47 et 50) dans les ectopies. Mais il ne s'agit pas d'un examen de certitude comme en témoigne l'observation nº 19 où le P.B.I. était normal (6 gamma %) alors qu'il s'agissait d'une ectopie.

En ce qui concerne le T3-test, le T4-test et l'index de thyroxine libre, nous avons peu de documents personnels car notre expérience est encore limitée. Cependant les résultats de ces examens étaient situés très nettement dans la zone d'hypothyroïdie dans les observations nº 39 et 42. L'intérêt de l'exploration isotopique "in vivo" n'était plus que topographique; dans ces deux observations la scintigraphie confirmait l'existence d'une ectopie.

5/ EXPLORATION ISOTOPIQUE

Dans les hypothyroïdies infantiles non familiales et sans goitre, l'intérêt de cette exploration est et sera de plus en plus topographique. Son but essentiel doit être la recherche minutieuse d'un ilot fixateur en situation ectopique. En effet, on dispose de moyens biologiques plus précis et moins nocifs que l'exploration par l'iode 131 pour apprécier l'importance de la sécrétion hormonale. Nous envisagerons d'abord les données topographiques puis les différents aspects de la courbe de fixation avec une mention particulière au métabolisme de la glande ectopique.

a) DONNÉES TOPOGRAPHIQUES

Nous avons utilisé dans tous les cas l'iode 131 parce qu'il permet une étude fonctionnelle et morphologique satisfaisante. Le repérage du tissu fixant a été réalisé par la méthode scintigraphique (Service d'Exploration Fonctionnelle par les Radio-isotopes, Professeur A. BRU).

Parmi les 45 observations utilisables nous relevons 11 fois l'absence de tissu fixant et 33 fois l'existence d'une ectopie dont le siège est généralement lingual (70 % des cas). Par rapport à l'ensemble des hypothyroïdies de notre série, la fréquence de l'ectopie thyroïdienne s'élève donc à 43 % tandis que celle de l'athyréose n'est que de 23 %. Si l'on fait abstraction des 6 observations pour lesquelles l'exploration isotopique n'a pas été faite, les pourcentages sont un peu différents : 47 % d'ectopies et 15 % d'athyréoses. Ces chiffres ne sont pas tout à fait superposables à ceux que NEIMANN et coll. (302bis) ont rapporté. Dès lors il apparait intéressant de rechercher les causes de cette discordance qui peut tenir à la technique de repérage utilisée, à l'orientation donnée à l'exploration par le clinicien et l'isotopiste et enfin à certaines causes d'erreurs toujours possibles.

La technique de repèrage du tissu ectopique a longtemps été la cartographie. Très sensible, elle avait malheureusement de nombreux inconvénients. Le manque de maniabilité de l'appareillage et la longueur du temps nécessaire à l'établissement d'une cartographie (deux heures, 302bis) ont fait abandonner cette méthode au profit de la scintigraphie. L'avantage de celle-ci est de permettre une localisation rapide du tissu fixant. Par contre, elle n'autorise pas la précision de la méthode cartographique. Il devenait dès lors impossible de tenir compte des chiffres seuils, déterminés au temps de la cartographie, chiffres au dessus desquels il existe indiscutablement du tissu thyroïdien capable de fixer le radioiode. HUTCHISON et MAC GIRR (185), HORST et VON HARNACK (183) d'une part, NEIMANN et coll. (299) d'autre part, avaient proposé respectivement les taux de 2 % et de 1 % pour définir la limite supérieure des sujets athyréotiques. Il est assez difficile de conserver cette définition et mieux vaut penser avec H.J. ANDERSEN que l'absence de tissu fixant ou athyréose apparait comme "l'état pour lequel la fixation de l'iode radioactif au dessus du larynx est nulle ou tout au plus de quelques pour-cent". L'imprécision de la limite externe de la zone émétrice, si elle est très petite, peut être un facteur supplémentaire pour ignorer, une minuscule formation ectopique. En tous cas, cette impré-

cision ne permet plus l'estimation du poids glandulaire qui était possible avec la méthode cartographique (34, 299). Cette évaluation, indiquée dans les travaux de l'Ecole Nancéenne, avait montré l'existence d'une corrélation étroite entre le poids de la glande ectopique d'une part, l'intensité et la précocité de début de l'hypothyroïdie d'autre part.

La mise en évidence d'une ectopie dépend également de l'orientation donnée à l'examen par le clinicien et l'isotopiste. Il faut à nouveau répéter que le but essentiel de l'exploration d'une hypothyroïdie sans goitre doit être la recherche d'une formation ectopique.

Pour cela il importe d'obéir à des règles strictes :

- Exploration minutieuse de la région cervicale depuis la base de la langue jusqu'à la région thyroïdienne, en évitant les "caches" protecteurs susceptibles d'arrêter l'émission d'un nodule ectopique (299).

- Pratique systématique d'un "scanning" de profil si l'on a la moindre suspicion d'une formation glandulaire en situation anormale.

- Intérêt du test cartographique de stimulation permettant de révéler l'ectopie thyroïdienne. A ce sujet M. ZARA (457) cite en 1966 l'observation de MOREAU, LATAPIE, LAUBIE, BERNADAC et RIVIERE, "jusqu'ici unique dans laquelle l'image d'ectopie linguale ne s'est démasquée qu'après l'injection d'hormone thyréotrope". Nous avons deux observations de ce type dans lesquelles la fixation ne dépassait pas 3 à 4 %. L'histoire clinique évoquait certes une ectopie mais celle-ci n'apparaissait sur le scintigramme qu'après l'injection de thyréostimuline (fig. nº 15).

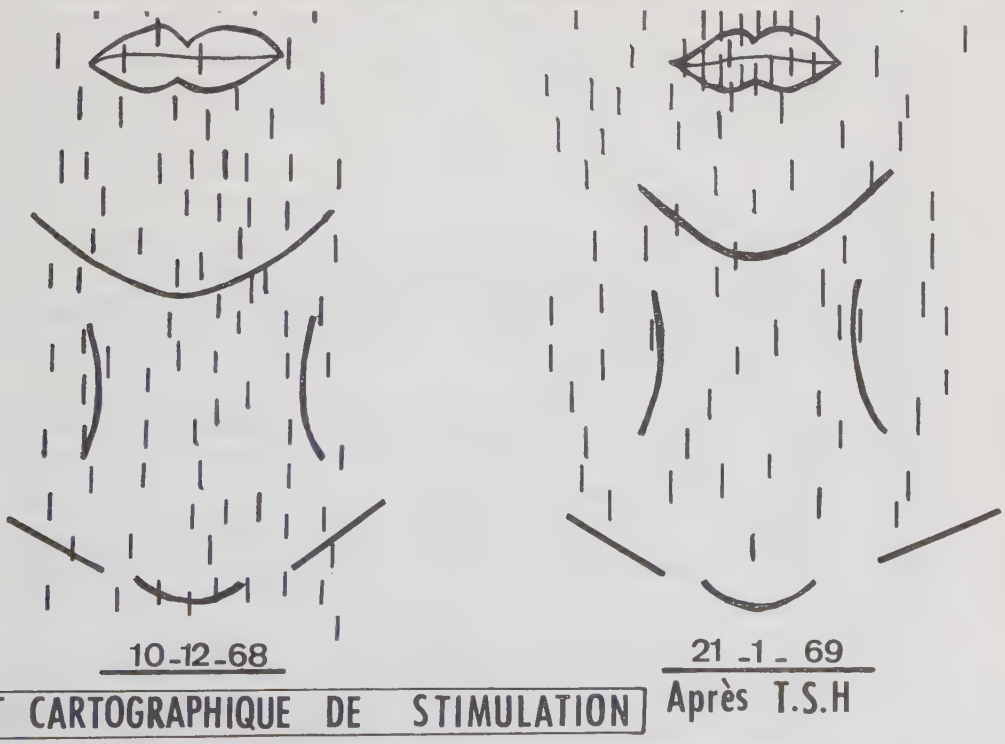


Figure nº 15 : Visualisation d'une ectopie linguale après injection de T.S.H. dans l'observation nº 43 alors qu'on aurait pu conclure à une absence de tissu fixant sur le résultat de la scintigraphie du 10/12/68.

Enfin, malgré une exploration isotopique bien conduite, certaines ectopies échappent au diagnostic. Les causes de leur méconnaissance sont nombreuses mais les principales sont :

La saturation iodée ou médicamenteuse, qui oblige à respecter un délai minimum de un, ou mieux, deux mois entre l'arrêt de la médication saturante et la pratique de l'exploration.

La durée d'évolution de l'ectopie qui est totalement épuisée au moment de l'examen et que l'hormone thyréotrope est incapable de réactiver (observation nº 46).

Pour toutes ces raisons, le pourcentage d'ectopies que nous avons décelé nous parait se situer au dessous de la réalité. A cet égard, il n'est pas inutile de rappeler les conclusions de NEIMANN dans un mémoire récent sur les ectopies (302bis). Faisant allusion au fait que les valeurs de la fixation de l'iode 131 comprises entre 1 et 5 % échappaient habituellement au "scanning" automatique, l'auteur était amené à penser que, logiquement, le pourcentage d'ectopies aurait dû baisser et celui des athyréoses s'accroitre. Bien au contraire, le taux des ectopies est passé de 62,1 % (299) en 1961 à 66,9 % (302bis) en 1967, alors que la méthode cartographique avait été abandonnée par l'auteur dès 1962. NEIMANN attribue ces résultats à la "minutie" de la scintigraphie qui doit toujours être précédée par un "repérage directionnel sous peine de méconnaitre certaines ectopies à fixation faible".

b) COURBE DE FIXATION

Les réserves concernant la sensibilité des appareillages étant faites, l'analyse des courbes de fixation conduit à plusieurs commentaires.

Dans le groupe des ectopies, le taux de fixation maximum est d'intensité variable, oscillant entre 17 % (observation nº 20) et 1 % (observation nº 46). Nous n'avons pas recherché les corrélations éventuelles pouvant exister entre la valeur du taux de fixation maximum et la gravité de l'hypothyroïdie appréciée d'après les critères cliniques (34). Une telle évaluation ne peut être que très approximative. Elle peut également être trompeuse car certains malades, apparemment gravement atteints, se développent d'une façon strictement normale sous traitement correct (observations nº 18, 23, 33, 43 et 46).

L'aspect de la courbe de fixation n'offre aucune particularité dans les athyréoses. Il n'en est pas de même dans les ectopies où plusieurs types de courbes peuvent être observés :

- Type I : courbe en clocher avec angle de fuite, réplique en "miniature" de certaines courbes rencontrées dans les troubles de l'hormonosynthèse (8 cas sur 33, soit 24 %).

- Type II : courbe de fixation "en plateau" aux alentours de 3, 4 ou 5 % (16 cas, soit 50 %).

- Type III : courbe avec ascension progressive (3 cas, soit 10 %).

- Enfin dans un nombre de cas non négligeable, l'aspect de la courbe échappe à toute description (15 % environ).

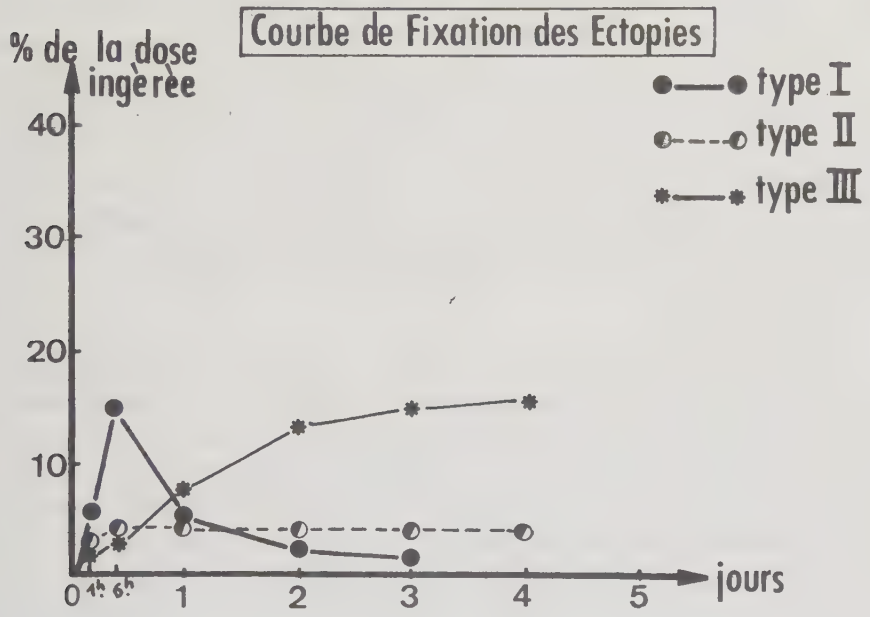


Figure nº 16 : Courbes de fixation du radio-iode dans les ectopies : courbe hypermétabolique en miniature (type I), courbe basse en plateau (type II) et courbe en plateau lentement ascendant (type III).

c) MÉTABOLISME DE LA GLANDE ECTOPIQUE

Le métabolisme de l'iode dans la glande ectopique a été bien étudié par DORTA et ses collaborateurs (114, 371). Ils ont observé fréquemment des courbes de type I avec fixation précoce, le plus souvent à la première heure, et angle de fuite après la 24ème heure. Ces constatations, traduisant une accélération du métabolisme iodé intra-thyroïdien, sont confirmées par le caractère souvent élevé de l'index de conversion. BERTHIER (34) note que dans les ectopies la période biologique de l'iode est le plus souvent raccourcie ce qui est l'indice d'un métabolisme rapide. DORTA, BERAUD et VANOTTI (114) pensent que ce fait est lié à la structure foetale de la glande ectopique. Cette interprétation a été confirmée par l'examen histologique. On observe en effet le plus souvent des cordons épithéliaux denses tandis que la colloïde est pratiquement absente. Ces auteurs pensent que la glande ectopique est incapable de constituer des réserves et qu'elle libère les hormones thyroïdiennes très rapidement, au fur et à mesure de leur pro-

duction. Des aspects histologiques tout à fait comparables ont été rapportés par NEIMANN et coll. (in 34). Ces images témoignent d'une hyperstimulation par l'hormone thyréotrope. Il est probable qu'à côté de troubles quantitatifs évidents, la glande ectopique est également le siège d'anomalies qualitatives de l'hormonogénèse (DORTA et coll. - 114, VAN WYCK 439, KONIG et ESCHER, KONIG et coll. - cités par SCAZZIGA et coll. - 371).

Dans notre série il existe un grand nombre de cas où la fixation est précoce et où la période biologique est raccourcie. Enfin, 24 % des courbes sont du "type hypermétabolique en miniature" observé par NEIMANN (302bis), BERTHIER (34) et DORTA (114). Tous les intermédiaires existent donc entre la glande ectopique de volume suffisant (anomalie latente), l'ectopie fonctionnant de façon accélérée (type I) et le nodule épuisé (fausses athyréoses).

6/ DIAGNOSTIC

En raison du caractère assez polymorphe de la dysgénésie thyroïdienne dans les premiers mois de la vie, il n'y a guère de problème de diagnostic. Le mongolisme fait partie des diagnostics classiques. Le syndrome récemment décrit par WIEDEMAN et BECWITH peut simuler à s'y méprendre le tableau d'une hypothyroïdie précoce car l'habitus de ces enfants est assez comparable à celui des hypothyroïdiens (macroglossie, aspect lunaire du visage, hernie ombilicale). LE MAREC et coll. publient recemment une observation de ce type où l'absence de retard statural et l'avance de la maturation osseuse permettent de redresser le diagnostic d'hypothyroïdie primitivement visagé.

Certains aspects radiologiques peuvent être plus difficiles à éliminer. MEGEVAND et coll. (280) insistent sur l'aspect fragmenté que prennent normalement certains noyaux d'ossification au cours de leur maturation. Ces anomalies peuvent être uni - ou bilatérales. En tous cas l'absence de tout retard de l'âge osseux permet d'éliminer l'hypothyroïdie.

On pourrait penser que le diagnostic est plus difficile dans les formes monosymptomatiques, surtout celles qui sont d'apparition tardive. En fait l'affirmation de la dysgénésie nous parait relativement aisée dans ces formes pour deux raisons au moins :

- D'une part, on est maintenant habitué à rechercher l'insuffisance thyroïdienne sous des aspects frustes ou atypiques (troubles scolaires, isolés, retard statural discret, anémie inexpliquée. . . . etc. . .).

- D'autre part, l'histoire clinique d'une ectopie est suffisamment évocatrice pour peu que l'interrogatoire soit un peu poussé et l'examen soigneux.

ETIO-PATHOGENIE

L'étio-pathogénie des dysgénésies thyroïdiennes comporte encore quelques points obscurs. Le défaut de migration de l'ébauche primitive re-

présente pratiquement la seule étiologie. Par contre les raisons de ce trouble apparaissent encore obscures.

1/ ETIOLOGIE

a) ORIGINE INFECTIEUSE

Nous citerons seulement pour mémoire les théories qui mettaient en cause des infections aiguës ou chroniques à l'origine de la destruction d'une glande thyroïde ayant accompli une migration normale. D'autres auteurs ont pensé à la possibilité d'une involution thyroïdienne. C'est le cas de trois observations publiées par LELONG et coll. (240) en 1961. Dans ces trois cas la fixation de l'iode radioactif est initialement normale ou élevée. Après 1 à 3 ans de traitement substitutif et un arrêt thérapeutique de 2 à 3 mois la fixation est absolument nulle ou très faible, non relevée par la T.S.H. Les auteurs rejettent l'hypothèse d'une involution passive provoquée par le traitement. De telles observations, rares il est vrai, sont cependant troublantes.

NEIMANN et coll. (299) ont bien montré le peu de solidité des théories infectieuses. Les seules observations qui peuvent prêter à discussion sont celles où des manifestations d'hypothyroïdie s'associent à une toxoplasmose congénitale. Deux observations de ce type sont connues. L'observation de AAGAARD et MELCHIOR (1959 - 1) rapporte le cas d'un enfant atteint d'une toxoplasmose congénitale avec localisations cérébrales, chez lequel les signes d'insuffisance thyroïdienne avaient débuté à l'âge de 4 mois. Le tableau est surtout celui d'une encéphalopathie : hypertonie, nystagmus, strabisme, régression psychomotrice importante. Le traitement substitutif faisait disparaitre les symptomes d'insuffisance thyroïdienne mais l'encéphalopathie persistait inchangée. Il est probable que cette observation entre dans le cadre des hypothyroïdies d'origine haute par encéphalopathie.

L'observation de ANDERSEN (1955 - 7) concerne une enfant de 2 ans et demi porteuse d'une hypothyroïdie congénitale et décédée en raison d'une toxoplasmose congénitale évolutive. Il existait des signes témoignant d'une atteinte grave du système nerveux central (microcéphalie, choriorétinite, calcifications intra-crâniennes et lésions de toxoplasmose cérébrale à l'autopsie). L'examen anatomique ne découvre pas de thyroïde en place normale. L'hypothèse d'une dysgénésie est probable (299). La possibilité d'une hypothyroïdie d'origine haute n'est pas à écarter.

b) DÉFAUT EMBRYOLOGIQUE

En fait la dysgénésie thyroïdienne et, par conséquent, la majeure partie des hypothyroïdies infantiles sont dûes à un défaut de migration de l'ébauche thyroïdienne médiane.

Plusieurs constatations permettent d'affirmer la réalité de ce mécanisme embryologique (299) : mise en évidence de vestiges de l'ébauche médiane, arguments en faveur d'un arrêt du développement au stade de bourgeon lingual unique, absence de glande thyroïde en situation normale.

Comme le souligne NEIMANN (299), le défaut de la vascularisation thyroïdienne que l'on observe chez les enfants atteints de myxoedème congénital représente une preuve supplémentaire. En effet, les vaisseaux thyroïdiens naissent et entrent en contact avec l'ébauche médiane au stade 16mm L'absence de toute vascularisation lors des nécropsies d'hypothyroïdiens prouve bien que la migration s'est arrêtée à un moment quelconque, plus ou moins précoce, mais en tous cas antérieur au stade 16 mm.

2/ PATHOGENIE

Elle n'est pas connue et l'on peut seulement envisager le rôle de certains facteurs prédisposants ou éventuellement déclenchants.

a) FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'analyse de BERNHEIM et coll. (30) des facteurs génétiques susceptibles d'intervenir dans les hypothyroïdies infantiles fait ressortir deux groupes de faits. D'une part, il apparait évident que les troubles de l'hormonogénèse représentent des maladies héréditairement transmises. D'autre part, il est possible d'étendre cette "conception génétique" aux autres étiologies, en particulier l'athyréose et l'ectopie.

Dans leur rapport du 18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, BERNHEIM et coll. (30) étudiaient séparément l'incidence du facteur génétique dans les athyréoses et dans les ectopies. Apportant de nombreux arguments en faveur de l'étiologie génétique de l'athyréose, ils envisageaient ensuite les rapports entre l'athyréose et le myxoedème avec goitre d'une part, puis ceux de l'ectopie et du myxoedème athyréotique d'autre part. Ils rapprochaient l'athyréose du myxoedème avec goitre sur la foi d'images histologiques comparables (plages d'atrophie cellulaire dans certains goitres). Puis, d'une manière ingénieuse, ils rapportaient deux observations d'ectopies avec hyperactivité métabolique (courbe de type I) et hormonogénèse qualitativement anormale. Il existe d'ailleurs dans la littérature des observations associant un trouble de l'hormonogénèse et une ectopie thyroïdienne (défaut de désiodation des iodotyrosines dans l'observation de KONIG et ESCHER, 1959). VAN WYK (439) signale l'existence d'une activité peroxydasique insuffisante dans quelques cas, responsable de la positivité du test au thiocyanate. Tous ces faits semblent en faveur d'une "parenté génétique" entre les différents groupes étiologiques des hypothyroïdies infantiles. D'une façon plus générale, les auteurs envisagent l'hypothèse d'une transmission héréditaire pour les dysthyroïdies selon les modalités à préciser. A cet égard, l'observation rapportée par STANBURY (1956 - 399) regroupe d'une manière curieuse la plupart des dysthyroïdies dans une même famille.

Si l'on considère uniquement le groupe des dysgénésies, les faits observés demeurent troublants. Certains arguments positifs peuvent être avancés en faveur d'une origine génétique; ce sont :

1 - La fréquence du myxoedème chez la fille (39 filles pour 11 garçons dans la statistique de BERNHEIM (30). Dans notre série cette proportion est également retrouvée (3 filles pour 1 garçon).

2 - La proportion significativement élevée des dysthyroïdies dans les familles de myxoedèmateux : 49 % ($\pm$ 7,2) contre 16,6 % ($\pm$ 2,9) dans les familles témoins (BERNHEIM - 30). Des résultats comparables ont été obtenus par d'autres auteurs (CHILDS et GARDNER - 76, WARKANY et SELKIRK - 444, VON HARNACK - 171, LOWREY et coll. - 259, ANDERSEN - 9).

3 - L'incidence élevée des dysthyroïdies (goitre simple, maladie de BASEDOW) est particulièrement nette chez les mères des malades (10 fois sur 49, BERNHEIM - 30).

4 - Les résultats souvent anormaux des tests biologiques (P.B.I.) et isotopiques (fixation de l'iode 131) situés entre la normale et la zone d'hyperthyroïdie chez les parents des athyréotiques (pères, mères, frères et soeurs: BERNHEIM et coll. - 30).

Cependant les constatations faites par d'autres auteurs sont moins convaincantes. CHILDS et GARDNER (76) n'observent que 5,9 % de dysthyroïdies chez les mères et 2,3 % chez les pères des myxoedèmateux, alors que BERNHEIM et coll. relèvent respectivement les chiffres de 20 % et 4 % Mais surtout les critiques principales que l'on peut faire à l'hypothèse génétique sont la faible proportion de fratries comportant plus de deux enfants myxoedèmateux et le nombre très faible de mariages consanguins.

A cet égard, l'étude des observations de jumeaux myxoedèmateux publiées dans la littérature peut paraitre s'inscrire en faux contre cette hypothèse. Dans un travail récent ALVA. L. STRICKLAND (411) rapporte le cas de deux jumeaux monozygotes atteints d'athyréose. Eliminant successivement les différentes étiologies possibles, l'auteur reprend les différentes observations de la littérature concernant ce sujet. L'existence de facteurs génétiques à la base des dysgénésies thyroïdiennes doit s'accompagner d'une forte proportion de jumeaux monozygotes myxoedèmateux concordants. Au contraire, un taux égal d'insuffisances thyroïdiennes chez les jumeaux monozygotes et dizygotes constitue un argument contre l'intervention de ces facteurs. Déjà, BERNHEIM (30) avait noté en 1961 une forte discordance chez les jumeaux monozygotes (6 observations non-concordantes sur les 7 observations connues). A.L. STRICKLAND (411) critique ces observations en particulier celles de HERMAN (176), DORFF (113), WARKANY (444) et FOGEL (128), dans lesquelles la nature de l'hypothyroïdie ou le type de zygotisme ne sont pas clairement établis. Se basant uniquement sur les cas où ces deux paramètres sont connus avec précision, cet auteur note une concordance dans 4 cas et une discordance dans 5 cas chez les jumeaux myxoedèmateux monozygotes. Le petit nombre d'observations interdit bien sur toute conclusion, mais les constatations de STRICKLAND et coll. sont en faveur de l'intervention d'un facteur génétique dans certains cas de dysgénésies thyroïdiennes.

La tendance actuelle consiste à admettre l'existence d'une "**prédisposition congénitale**" à l'origine des différentes affections de la glande thyroï

de. Des travaux récents s'attachent à établir les rapports éventuels entre les dysthyroïdies et les dermatoglyphes palmaires. DELABRE et coll. (1970 - 102) ont observé une plus grande fréquence du triradius en position t', une diminution des boucles cubitales chez le garçon et une augmentation du nombre des tourbillons quel que soit le sexe chez 29 enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale (9 athyréoses, 17 observations non étiquetées et 3 troubles de l'hormonosynthèse). Des constatations analoques ont été faites par ARROYO et AUBERT (10) qui ont découvert des différences significatives entre un groupe de sujets normaux témoins et 67 malades atteints de diverses dysthyroïdies. Par contre, ils n'ont observé aucune différence nette à l'intérieur du groupe des dysthyroïdiens ce qui constitue pour eux un "argument de valeur en faveur d'un terrain dysthyroïdien, fond commun d'où les facteurs d'environnement pourraient faire surgir les différentes thyréopathies" (10).

En définitive, les facteurs génétiques entrevus sont mal connus car leur étude n'est pas encore réalisée sur une grande échelle. Par ailleurs certains facteurs maternels peuvent jouer un rôle étiologique non négligeable.

b) FACTEURS MATERNELS

- CAUSES IMMUNOLOGIQUES

La mise en évidence d'anticorps antithyroïdiens par ROITT, DONIACH, CAMPBELL et HUDSON (350) en 1956 chez les malades atteints de thyroïdite de Hashimoto a été le point de départ d'un grand nombre de travaux intéressant l'ensemble des thyréopathies. BLIZZARD et coll. ont étudié ces problèmes à partir de 1959 (42, 43, 44). Chez 121 mères d'enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale (dysgénésies mais aussi troubles de l'hormonogénèse), ils ont trouvé des anticorps anti-thyroïdiens dans 29% des cas. Ces anticorps traversent la barrière placentaire de façon précoce et restent présents dans le plasma de l'enfant hypothyroïdien pendant les premiers mois de la vie.

La présence d'anticorps précipitants actifs contre des extraits de glande thyroïde ou contre la thyroglobuline humaine a été observée dans la plupart des cas de maladie de Hashimoto. On a pensé que ces auto-anticorps apparaissaient dans le sérum humain lorsque la thyroglobuline, normalement située dans les follicules thyroïdiens, passait dans la circulation générale devenant ainsi un antigène. Très vite on s'est aperçu que les anticorps à activité thyroïdienne étaient nombreux (anticorps antithyroglobuline, anticorps actifs contre l'antigène microsomal des cellules de l'épithélium thyroïdien et anticorps actifs contre le deuxième antigène de la colloïde). Par ailleurs ces anticorps ont été observés non seulement au cours de la plupart des thyréopathies, mais aussi dans les affections non thyroïdiennes comme le diabète (191, 319) ou même chez des individus apparemment sains (191)

Dans le cas de s hypothyroïdies congénitales, VAN WYCK (in Pediatrics, H.L. BARNETT - 439) propose deux mécanismes pour expliquer l'arrêt du développement de l'ébauche thyroïdienne primitive.

. Ou bien, il existe chez la mère une affection thyroïdienne évolutive responsable de la production d'anticorps anti-thyroïdiens qui passent la barrière placentaire et déterminent des lésions de la thyroïde foetale. Il est nécessaire que les lésions de la thyroïde maternelle soient importantes comme l'a montré l'expérimentation animale. Le transfert passif des anticorps chez une foetus animal semble incapable de provoquer de telles lésions.

. Ou bien, il s'agirait du passage de cellules immunologiques compétentes de la mère au foetus. La dysgénésie thyroïdienne s'intègre alors dans le cadre de l'hypersensibilité de type retardé. La transmission passive de lymphocytes provenant de cobayes atteints de thyroïdite est susceptible de provoquer des lésions de ce type chez l'animal receveur (FELIX-DAVIES et WASKMAN, 1961 - 126).

A l'heure actuelle il parait difficile de connaitre la signification exacte des anticorps antithyroïdiens qui sont peut être le témoin d'un conflit immunologique à défaut de constituer la cause initiale de la dysthyroïdie.

- CAUSES MÉDICAMENTEUSES

Nous citerons brièvement la possibilité d'athyréoses après absorption thérapeutique d'iode radioactif chez la mère. FISCHER et coll. (127) relatent une observation de ce type chez un nouveau-né dont la mère avait reçu de l'iode 131 pour une thyrotoxicose survenue dans les trois premiers mois de la grossesse. BATTIN et coll. (18) rapportent récemment une observation analogue, la dose de 50 microcuries ayant été donnée en complément d'une hémithyroïdectomie pour cancer chez une femme dont la grossesse était ignorée. Cette observation constitue le sixième cas connu de ce mécanisme physiopathologique. La lésion observée est généralement une absence totale de tissu fixant. Elle s'explique par l'avidité précoce de la thyroïde foetale pour l'iode (10 - 12ème semaine).

CONCLUSIONS

A la lumière de nos observations et des données de la littérature, le groupe des dysgénésies thyroïdiennes apparait dominé par **trois notions essentielles,** qui concernent la Fréquence, le diagnostic et l'étiopathogénie.

Fréquence

Les dysgénésies constituent l'étiologie de loin la plus fréquente. Elles représentent 71,5 % de nos observations, fréquence assez comparable à celle qui est observée par les autres auteurs.

L'incidence de l'ectopie est évidemment très forte mais néanmoins un peu inférieure aux chiffres donnés par NEIMANN. Elle doit probablement augmenter à condition de rechercher systématiquement l'ectopie devant toute hypothyroïdie de l'enfant.

2/ DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'hypothyroïdie par dysgénésie est considéré comme l'un des plus faciles de tous les diagnostics pédiatriques. Notre expérience prouve malheureusement qu'il n'en est pas toujours ainsi, le diagnostic n'é-

tant souvent porté qu'avec un retard préjudiciable sinon catastrophique. A cet égard, une information médicale supplémentaire semble nécessaire dans le but de rappeler les critères classiques et les moyens nouveaux d'assurer ce diagnostic.

3/ ETIOPATHOGENIE

A côté de faits bien établis (défaut de migration de l'ébauche thyroïdienne), il persiste de nombreuses inconnues en ce qui concerne la cause intime du trouble de la migration thyroïdienne. L'étude des facteurs génétiques, commencée il y a quelques années, est susceptible de permettre des progrès sensibles dans ce domaine.

Reste bien sûr le problème majeur représenté par le pronostic. Conditionné dans une certaine mesure par la précocité du diagnostic, il est surtout fonction de la qualité du traitement et de la surveillance d'une part, de la variété en cause (ectopie ou absence de tissu fixant), d'autre part. Ces différents problèmes seront envisagés dans la troisième partie de ce travail, au chapitre du traitement.

TROUBLES CONGENITAUX DE L'HORMONOGENESE THYROIDIENNE

HISTORIQUE

HAMILTON et coll. (166) semblent avoir été les premiers à rapporter des observations de ce type. Dès 1943, l'exploration isotopique leur met de rencontrer une forme particulière de myxoedème, associant une élévation de la fixation du radioiode, un goitre, et des signes d'hypothyroïdie. En fait, l'étude de ce groupe commence en 1950 par les travaux de STANBURY et QUERIDO. Dans une série de publications remarquables ils précisent en effet les critères biologiques de ces anomalies et proposent une classification en quatre types selon l'étape de la biosynthèse thyroïdienne intéressée (157; 395 à 407) MAC GIRR et HUTCHISON apportent également leur contribution à l'étude clinique et biologique de ces hypothyroïdies dès 1956 (185; 263 à 270). Ils montrent surtout qu'elles constituent des erreurs innées du métabolisme transmises selon le mode autosomique récessif.

En 1961, JOSEPH, CANLORBE et JOB (213) effectuent la synthèse des travaux antérieurs dans un rapport au 18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Ils dénombrent 178 observations connues dont ils précisent les aspects cliniques et biologiques. Ils insistent beaucoup sur les nombreuses incertitudes et les grandes difficultés d'exploration de ce type d'insuffisance thyroïdienne.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Avant d'envisager cette étude plus en détail, il convient de rappeler les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, au terme desquelles on peut déduire les différents types d'anomalies théoriquement possibles.

L'iode ingéré est absorbé par le tube digestif et apparait rapidement dans le sang sous la forme d'iodure (I^-). La concentration des iodures plasmatiques résulte d'un équilibre qui est la conséquence de trois phénomènes : diffusion de l'iodure dans les espaces extra-cellulaires, élimination rénale et captation par le corps thyroïde.

Le cycle intra-thyroïdien de l'iode aboutit à la formation des hormones thyroïdiennes dont la synthèse comprend deux aspects principaux.

1° - D'une part, l'iodure capté est oxydé puis fixé par les radicaux tyrosyls de la thyroglobuline.

2° - D'autre part, la majeure partie de la biosynthèse se passe au sein de la thyroglobuline, protéïne spécifiquement thyroïdienne dont la production est une spécialisation de ce tissu.

1/ ETAPES DE LA BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROIDIENNES.

a/ CAPTATION DE L'IODURE

C'est le "trapping" des auteurs anglo-saxons. En effet le passage par simple diffusion est négligeable dans les conditions physiologiques. La plus grande partie de l'iodure est captée par un mécanisme de transfert actif qui s'effectue contre un gradient électro-chimique et qui nécessite une dépense d'énergie.

Le transport transmembranaire de l'iodure est assuré par les lécithines qui fixent l'iode de façon réversible. L'énergie provient de l'A.T.P. Le système enzymatique est un système A.T. Pasique qui dépend de Na + et K + . Ce système n'est pas strictement spécifique puisque d'autres anions peuvent être captés à la place de l'iodure (inhibition compétitive). C'est le cas des ions perchlorates, du brome, du fluor et plus généralement de tous les éléments du groupe VII. Le thiocyanate inhibe également la captation de l'iodure en empêchant les phosphorylations oxydatives qui fournissent l'énergie nécessaire au "trapping". La T.S.H. stimule intensément cette captation par action directe sur les transporteurs-lécithines.

b) OXYDATION DE L'IODURE ET ORGANIFICATION DE L'IODE

Ces deux étapes sont étroitement liées et se font d'une façon extrêmement rapide : quelques secondes pour l'oxydation et une dizaine de secondes pour l'organification.

L'oxydation de l'iodure est assurée par un système peroxydasique. Par perte d'électrons, on obtient successivement l'iode atomique puis l'ion iodinium :

$$2\,I^- \longrightarrow I_2 + 2\,e^- \qquad \text{(iode moléculaire)}$$

$$I_2 \longrightarrow 2\,I^+ + 2\,e^- \qquad \text{(ion iodinium)}$$

Le mécanisme de cette oxydation est complexe. il suppose l'intervention des structures essentielles de la cellule thyroïdienne : les mitochondries qui fournissent le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 nécessaire à l'action de la peroxydase, le reticulum endoplasmique support de la peroxydase et certains facteurs cytoplasmiques (acide ascorbique et glutathion réduit). (393).

L'iodure est ensuite organifié au sein de la thyroglobuline. L'ion iodinium se substitue aux ions hydrogènes des radicaux. L. tyrosyls accessibles Il en résulte la formation de monoiodotyrosyls (M.I.T.) et de diiodotyrosyls (D.I.T.) (fig. no 17).

Il semble que la M.I.T. soit le précurseur de la D.I.T. qui résulte de l'iodation de la précédente. Le siège de cette iodation parait être à la fois apical et intra-cellulaire. En fait, on peut considérer que la captation, l'oxydation et l'organification de l'iode sont une seule et même étape (82). Quelques secondes après l'injection d'iode radioactif, il existe en effet de l'iode marqué dans la thyroglobuline. La formation des iodotyrosines serait sous la dépendance d'une iodinase. Enfin, la T.S.H. exerce une action activatrice sur l'ensemble de ces processus.

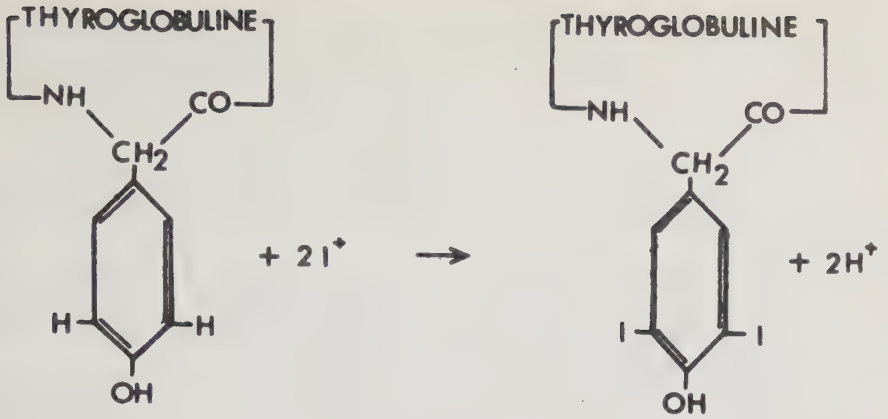


Figure no 17 : Organification de l'iodure au sein de la thyroglobuline.

c) FORMATION DES IODOTHYRONINES (T3 et T4).

Classiquement les iodothyronines résultent du couplage de deux iodotyrosines portées par la thyroglobuline. La thyroxine (T4) ou 3 - 5 - 3' - 5' tétraiodothyronine est formée par l'union de deux diiodotyrosines. La 3 - 5 - 3' triiodothyronine (T3) est formée par l'union d'une monoiodotyrosine et d'une diiodotyrosine. Il résulte de cette réaction de couplage, la perte d'un reste alanine.

Les conceptions modernes sont différentes. Il parait établi que le couplage se fait entre une iodotyrosine fixée sur la thyroglobuline, d'une part et une molécule iodée provenant de l'oxydation d'une iodotyrosine libre, d'autre part. Il s'agit de l'acide 3 - 5 diiodophénylpyruvique (DIH-PPA) et l'acide monoiodophénylpyruvique (MIH-PPA). L'union respective de la D.I.T. avec le DIH-PPA ou le MIH-PPA aboutit à la formation de la T4 ou à celle de la T3, avec perte d'un acide pyruvique.

L'enzyme nécessaire au couplage est une peroxydase. La durée des réactions, contrairement à celle des autres étapes, est beaucoup plus longue (quelques heures). Par ailleurs les théories modernes font intervenir l'action de transaminases qui permettent la désamination oxydative de la M.I.T. ou de la D.I.T. libres pour donner le DIH-PPA ou le MIH-PPA. La régulation dépend en particulier de l'action favorisante de l'hormone thyréotrope. La configuration spatiale des iodotyrosyls fixées sur la thyroglobuline intervient également.

d) THYROGLOBULINE

C'est une glycoprotéïne iodée de haut poids moléculaire (650000) et de constante de sédimentation 19 S. Plusieurs travaux biochimiques ont montré son hétérogénéïté (LISSITZKY - 251).

La pré-thyroglobuline, non iodée, est formée au niveau des ribosomes de la cellule épithéliale Sa constante de sédimentation est de 5 S.

La thyroglobuline - 1 provient de l'iodation de la pré-thyroglobuline et contient de l'iode uniquement sous forme de M.I.T. et de D.I.T. Elle est située dans la cellule, migrant dans les éléments du réticulum endoplasmique où des chaines polyosidiques se fixent sur ses radicaux COOH libres.

La thyroglobuline - 2 contient non seulement M.I.T. et D.I.T., mais aussi T3 et T4. Elle est surtout présente dans la colloïde. Par protéolyse, la thyroglobuline-2 donne naissance aux peptides iodés et aux hormones libres.

e) LIBÉRATION DES HORMONES THYROIDIENNES

La thyroglobuline migre du pôle apical vers la base de la cellule sous la forme de gouttelettes qui s'unissent à des lysozomes riches en enzymes protéolytiques.

La dégradation de la thyroglobuline libère différentes molécules :

- Les iodotyrosines (M.I.T. et D.I.T.) restent dans la glande thyroïde pour leur plus grande partie. Elles ont un devenir variable :

. D'une part, une certaine fraction est désiodée par un enzyme d'une grande spécificité, l'iodotyrosine-déshalogénase qui a été isolée et purifiée par ROCHE et LISSITZKY. Elle permet la récupération de l'iode et son action est favorisée par la T.S.H.

. D'autre part, l'autre fraction reste à l'état libre, intra-cellulaire, pour servir aux réactions de couplage.

- Les iodothyronines (T3 et T4) passent dans la circulation sanguine où elles seront véhiculées par les protéïnes vectrices :

. T4 est liée à trois types de protéïnes qui sont la T.B.G. (thyroxine-binding-globulin), la T.B.P.A. (thyroxine-binding-pré-albumin) et la sérumalbumine.

. T3 n'est présente que sur la T.B.G. d'où elle est facilement déplacée par la T4.

. Enfin il existe une faible quantité d'hormone libre qui constitue 1/2 000 ème du taux hormonal total.

2/ DÉDUCTIONS PRATIQUES

Deux notions pratiques se dégagent de ce bref rappel : elles sont d'ordre physiopathologique et étiologique.

a) DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Tous les auteurs insistent à l'heure actuelle sur les nombreuses inconnues concernant les mécanismes exacts de la synthèse des hormones thyroïdiennes (82, 251, 346). Trois étapes sont sous la dépendance d'un système enzymatique : l'oxydation et l'organification dépendent des peroxydases; la libération des hormones thyroïdiennes est dûe à l'hydrolyse de la thyroglobuline par des protéases; enfin, l'iodotyrosine-déshalogénase assure la récupération de l'iode qui sert à l'élaboration de nouvelles hormones.

Par contre, l'intervention d'un système A.T. Pasique lors de la captation de l'iodure n'est pas absolument démontrée. Mais surtout, les plus grandes obscurités demeurent pour le mécanisme exact du couplage des iodotyrosines. L'intervention d'enzymes y parait douteuse puisque les iodotyrosines (M.I.T. et D.I.T.) peuvent se condenser in vitro et donner de petites quantités de T3 et T4 sans l'intervention du moindre enzyme (82).

Dès lors, si certains types de troubles de l'hormonosynthèse ont une réalité indiscutable (défaut d'iodotyrosine-déshalogénase), d'autres ont par contre un support physiopathologique assez incertain.

b) DONNÉES ETIOLOGIQUES

Les faits biologiques précédents permettent d'individualiser deux types de troubles de l'hormonosynthèse selon leur origine congénitale ou acquise. Nous nous limiterons à l'étude des anomalies congénitales. Soulignons cependant la possibilité de troubles acquis pouvant être observés dans des circonstances très variées.

- L'administration de thiocyanate, contenu dans certaines thérapeutiques hypotensives, est à l'origine de goitres avec hypothyroïdie.

- L'utilisation de médications à base d'iode (FALLIERS-cité par JOSEPH, 213) peut provoquer des troubles analogues. L'iode en excès inhibe l'organification car l'ion iodinium (I_2) se combine avec l'iodure pour donner I_3^- incapable de se fixer sur les radicaux tyrosyls (effet WOLF-CHAIKOFF - 453).

- Certaines thyroïdites s'accompagnent de troubles secondaires de l'hormonosynthèse.

- Enfin, nous avons déjà mentionné les troubles quantitatifs et qualitatifs dûs à un déficit acquis des protéïnes vectrices tel qu'il peut en exister dans les néphroses.

CLASSIFICATION

La classification proposée par STANBURY ne comprenait que quatre types de troubles de l'hormonosynthèse. Depuis une dizaine d'années, d'autres entités sont venues s'ajouter à cette liste, mais elles sont souvent d'une autonomie discutable et toujours d'une grande rareté.

1/ CLASSIFICATION ANCIENNE

C'est la classification de STANBURY et QUERIDO en quatre types.

- Type I : anomalies d'incorporation de l'iode dans les molécules organiques.
- Type II : anomalies de désiodation des iodotyrosines.
- Type III : anomalies de condensation des iodotyrosines en iodothyronines.
- Type IV : anomalies de libération des iodothyronines avec mise en circulation de protéïnes iodées anormales.

2/ CLASSIFICATION ACTUELLE

En plus des types précédents, on décrit au moins trois autres groupes d'anomalies qui peuvent être rattachées aux troubles de l'hormonogénèse. Dans l'ordre chronologique des différentes étapes biologiques, la classification apparait alors la suivante :

- Défaut de captation de l'iode par la thyroïde.
- Défaut d'incorporation de l'iode dans les molécules organiques ou défaut d'organification (ancien type I) que l'on subdivise en deux sous-groupes :
  . Forme avec goitre et insuffisance thyroïdienne.
  . Forme avec goitre et surdité (syndrome de PENDRED).
  . Anomalies de la condensation des iodotyrosines en iodothyronines.
  . Défaut de déshalogénation des iodotyrosines.
  . Hypothyroïdies avec présence d'iodoprotéïnes anormales dans le sérum.
  . Anomalies héréditaires de la T.B.G. *
  . Défaut de réponse thyroïdienne à la thyréostimuline**

ETUDE CLINIQUE D'ENSEMBLE

L'association d'un goitre à des signes d'hypothyroïdie et le caractère familial de ces symptômes caractérisent les troubles congénitaux de l'hormonogénèse. JOSEPH et coll. (213) en font une étude minutieuse d'où il ressort la grande fréquence de l'hypothyroïdie (158 cas sur 178 observations, soit 88 % des cas), la constance du goitre qui est noté dans 80 % des cas et l'importance du caractère familial.

L'hypothyroïdie débute plus ou moins tôt, en général au cours des deux premières années (80 % des cas). La sémiologique clinique et radiologique n'a rien de particulier. Le degré de l'insuffisance thyroïdienne est très variable.

Le goitre est généralement diffus (79 %), nodulaire beaucoup plus rarement (21 %). Il débute en même temps que l'hypothyroïdie dans quelques cas, mais le plus souvent il lui est postérieur. La constatation d'un corps thyroïde de volume normal et de signes d'hypothyroïdie a une valeur diagnostique identique à celle de la forme complète.

En somme le diagnostic ne fait aucun doute lorsque sont réunis les éléments de la triade fondamentale : goitre, hypothyroïdie, et caractère familial. Cependant certains critères diagnostiques peuvent manquer. On décrit alors :

1° - Des formes goitreuses sans hypothyroïdie où le caractère familial fait évoquer le diagnostic (10 % des cas).

2° - Des formes avec hypothyroïdie mais sans goitre où, une fois éliminée une dysgénésie, la notion familiale doit faire rechercher une anomalie congénitale de l'hormonogénèse.

3° - Des formes goitreuses avec hypothyroïdie mais sans caractère familial évident qui doivent faire rechercher d'autres étiologies plus communes (goitre endémique, absorption d'antithyroïdiens médicamenteux ou alimentaires.)

(*) (**) Ces deux entités rares (*) ou rarissimes (**) seront envisagées dans les chapitres suivants.

4º - Enfin, quelques observations font supposer la possibilité de troubles analogues dans certains cas de goitres sporadiques ou endémiques (COSTA et coll. - 90). VAGUE et coll. (436) a propos d'une observation publiée en 1962, posent le problème d'une "carence relative en iode" dépendant de l'aptitude génétique de l'individu à utiliser et à conserver l'ion minéral.

Dans tous les cas, le bilan habituel de l'insuffisance thyroïdienne doit être pratiqué. Ces résultats permettent ensuite de poser l'indication d'examens complémentaires particuliers pour préciser le type physiopathologique en cause.

ETUDE ANALYTIQUE.

La présentation des quelques observations qui vont suivre recherche un certain nombre de buts.

1º - Certaines observations ont été explorées d'une façon suffisamment complète pour que le diagnostic de variété soit porté de façon indiscutable. C'est le cas de la famille P. . . dont 3 des membres sont atteints d'une anomalie bien individualisée, le déficit en iodotyrosine-déshalogénase (obs. nº 51, 52 et 53).

2º - Dans une quatrième observation l'exploration biologique, malheureusement incomplète, n'a pas permis le diagnostic du type d'anomalie en cause (obs. nº 54).

3º - Dans un autre cas, l'un des pièges du diagnostic,n'a pu être évité (obs. nº 55). Par ailleurs quatre autres observations où le diagnostic de trouble congénital de l'hormonogénèse est très probable ne figurent pas dans ce travail faute d'explorations suffisantes.

Grâce à quelques observations principales, les différents troubles de l'hormonogénèse vont être illustrés. Une notion essentielle est à souligner d'emblée : c'est la difficulté pratique de l'exploration de ces anomalies.

1/ HYPOTHYROIDIES PAR DÉFAUT DE LA DÉSHALOGÉNATION DES IODOTYROSINES.

La présentation de la famille P. . . va nous permettre, dans un premier temps, de mettre en place les principales caractéristiques de ce défaut enzymatique. Dans un second temps, nous envisagerons quelques commentaires

ETUDE DE LA FAMILLE P. . .

● Observation nº 51, P. . . Jacques, né le 22.3.58, (dossier nº 382/65).

ANTÉCÉDENTS

Né de parents consanguins (cousins germains) Jacques P. . . est le cinquième d'une fratrie de 6 enfants.

La naissance a eu lieu normalement au terme d'une grossesse sans incident. Le poids de naissance est de 2 kg 700. La taille et le périmètre crânien n'ont pas été mesurés. Dans la période néo-natale, les parents ne signalent aucune anomalie particulière. Par la suite, les acquisitions psychomotrices et le développement staturo-pondéral sont normaux.

Le début apparent de la maladie se situe à l'âge de 3 ans. Un goitre apparait et augmente progressivement de volume. En même temps s'installent une anorexie, une constipation et un certain degré d'apathie. La courbe de croissance s'infléchit : à 4 ans la taille est de 104 cm (normale) et à 5 ans elle est de 105 cm (- 1 D.S.). L'enfant est mis en traitement par les extraits thyroïdiens; l'opothérapie est maintenue de Juin 1963 à Mai 1964.

Le traitement est arrêté en Mai 1964 et les signes réapparaissent, en particulier le goitre et le ralentissement psychomoteur. La cholestérolémie est élevée (4,20 g/1.). L'enfant est alors hospitalisé pour la première fois dans le service.

EXAMEN CLINIQUE

Le goitre est assez volumineux, homogène et de consistance ferme. Le retard statural est modéré (- 1 D.S.). L'âge statural est de 6 ans pour un âge chronologique de 7 ans. Le poids est de 23 kg 800 (+ 1,8 D.S., par rapport à l'âge statural). A part un certain degré de frilosité et une constipation, il n'existe aucun autre signe de la série myxoedèmateuse. Le psychisme est normal.

EXAMENS PARACLINIQUES

1 - LES EXAMENS BIOLOGIQUES SUIVANTS (vitesse de sédimentation globulaire, hémogramme, ionogrammes sanguin et urinaire, bilan phospho-calcique, glycémie) donnent des résultats normaux.

2 - EXAMENS RADIOGRAPHIQUES

L'âge osseux est de 6 ans, égal à l'âge statural. On n'observe pas de dysgénésie épiphysaire. Le cliché du crâne est strictement normal ainsi que l'aspect radiologique de la selle turcique.

3 - EXPLORATION THYROIDIENNE

L'hypercholestérolémie à 5 g 90, l'abaissement notable du métabolisme de base (- 35 %) et les résultats de l'exploration isotopique confirment le diagnostic de trouble congénital de l'hormonogénèse thyroïdienne.

La courbe de fixation est pathologique avec des taux élevés à 35 % et à 33 %, à 1 h. et 6 h. La courbe est suivie d'un angle de fuite très aigu (12 %, 5 % et 3 % respectivement au 1er, 2ème et 3ème jours) - (tableau n° 15).

La radioiodémie protéique mesurée à la 24ème heure par la méthode du coefficient de partage est élevée à 2,10 %.

EVOLUTION

L'aspect de la courbe de fixation aurait pu faire évoquer le diagnostic de déficit en iodotyrosine-déshalogénase. Quoi qu'il en soit, l'enfant est mis en traitement par les extraits thyroïdiens qui très rapidement font disparaitre son goitre et transforment son comportement. Il est revu en Juin et en Novembre 1966 : son développement est strictement normal.

Le diagnostic est confirmé en Mars 1971 par l'épreuve à la Diiodotyrosine marquée (D.I.T. 125). On retrouve dans les urines 65 % de l'activité injectée sous forme de D.I.T. et 4 % sous forme d'iodures). (Service d'Exploration Fonctionnelle par les Radioisotopes - Pr.A.BRU et Pr.R.GUIRAUD).

P. . . Jacques a subi également début Juillet 1971 une épreuve de surcharge en D.I.T. selon une technique mise au point dans le Laboratoire de Biochimie Médicale du Professeur S.LISSITZKY (37). Cette épreuve a confirmé les résultats précédents (tableau n° 15).

● Observation n° 52, P. . . Georges, né le 3.8.50, (dossier n° 383/65).

ANTÉCÉDENTS

Georges est le cadet de la famille P. . . Il ne présente aucun antécédent pathologique. Son affection a débuté vers l'âge de 9 ans par l'apparition d'un goitre discret avec ralentissement de l'activité psychique et retard statural progressif. A 12 ans sa taille est de 135 cm (- 1,2 D.S.); à 12 ans 9 mois elle n'est que de 136 cm (- 1,5 D.S.) et à 14 ans 7 mois l'enfant mesure 142 cm (- 2,1 D.S.). Il ne reçoit aucune thérapeutique et est hospitalisé en même temps que son frère.

EXAMEN CLINIQUE

Il existe un retard statural discret (- 1,8 D.S.). L'âge statural est de 12 ans. Le poids est de 38 kg 800 (- 1,3 D.S. par rapport à l'âge statural). L'insuffisance staturale est de type harmonieux (rapport I/S = 1,02; normal). L'examen du corps thyroïde met en évidence un goitre de volume discret, homogène et de consistance rénittente. Le reste de l'examen est négatif, le psychisme est sensiblement normal.

EXAMENS PARACLINIQUES

1 - EXAMENS RADIOGRAPHIQUES

Il n'existe aucun retard de la maturation osseuse. Il n'y a pas de dysgénésie épiphysaire. Le crâne et la selle turcique sont normaux.

2 - EXPLORATION THYROIDIENNE

La cholestérolémie est modérément élevée à 2 g, 80 et le métabolisme de base est abaissé à - 16 %.

L'exploration isotopique donne des résultats comparables à ceux observés chez Jacques. La courbe de fixation débute par des taux élevés à 32 % et 53 % à la 1ère et à la 6ème heure. Ils sont suivis d'un angle de fuite aigu : 28 %, 12 % et 9 % respectivement au 1er, 2ème et 3ème jour. La radioiodémie mesurée à la 24ème heure est à 0,44 %. (tableau nº 15).

Le diagnostic d'hypothyroïdie par trouble de l'hormonosynthèse est porté et l'enfant est mis en traitement par les extraits thyroïdiens avec une posologie progressive qui atteint 20 cg à l'âge de 15 ans.

EVOLUTION

L'enfant est suivi régulièrement à la consultation d'endocrinologie Infantile. A 16 ans 1/2 il a pratiquement comblé son retard statural (taille 160 cm - 0,5 D.S.). Le poids est de 50 kg (+ 0,6 D.S. par rapport à l'âge statural). L'âge osseux est à 14 ans.

A 17 ans 1/2 Georges P. . . arrête brutalement son traitement et présente rapidement une importante obésité (80 kg à 19 ans 1/2 soit + 3,5 par rapport à l'âge statural). Le goitre réapparait ainsi que les signes d'hypothyroïdie sous la forme d'une frilosité avec constipation et ralentissement psychique. Il reprend alors l'opothérapie substitutive et tous les signes disparaissent.

Il est revu en Mars 1971 à la consultation. Agé de 20 ans 1/2 il mesure 166 cm pèse 61 kg. Il n'existe pas d'hypertrophie thyroïdienne nette. Les caractères sexuels secondaires sont normaux. L'activité professionnelle et le psychisme sont corrects.

Le diagnostic de défaut en déshalogénase thyroïdienne est confirmé par l'épreuve à la D.I.T. marquée. On retrouve dans les urines 44 % de l'activité injectée sous forme de D.I.T. et 3 % sous forme d'iodure.

Ce résultat a été confirmé par l'épreuve de surcharge à la D.I.T. marquée dont les résultats sont tout à fait démonstratifs (tableau nº 15).

● Observation nº 53, P. . . Louis, âgé de 50 ans (malade hospitalisé à l'âge de 38 ans pour oligophrénie et insuffisance thyroïdienne à la Clinique Neurologique - Pr.J. GERAUD).

L'interrogatoire, rendu difficile par une grande lenteur d'idéation, permet d'apprendre que cet homme n'a jamais pu avoir une insertion sociale correcte (absence de toute scolarisation, réforme pour débilité mentale). Le début exact des troubles parait remonter dans l'enfance.

A l'examen, les signes caricaturaux du myxoedème sont au complet : taille très inférieure à la moyenne (153 cm), aspect dysharmonieux, infiltration tégumentaire cireuse et diffuse. Il existe un goitre volumineux, nodulaire et plongeant.

L'exploration de la fonction thyroïdienne confirme rapidement l'hypothyroïdie : réflexogramme à 320 millisecondes, hypercholestérolémie à 3,20 g/1., abaissement du métabolisme basal (- 24 %).

La courbe de fixation de l'iode 131 est tout à fait typique du déficit en iodotyrosine-déshalogénase. Deux épreuves ont été pratiquées à 6 mois d'intervalle (12.6.67 et 9.12.67). Elles ont strictement le même aspect :

- Fixation rapide et élevée atteignant 27 à 37 % à la 1ère et à la 6ème heure.
- Angle de fuite marquée avec des taux à 35 - 23 - 21 et 17 % respectivement à 1 - 2 - 3 et 5 jours.

L'aspect de la deuxième courbe est encore plus significatif (tableau nº 15).

La scintigraphie permet de visualiser une hyperplasie thyroïdienne hétérogène volumineuse et plongeante.

Monsieur P. . . Louis a subi une épreuve de charge en D.I.T. 125 dans le cadre de l'enquête familiale. Elle permet de conclure que le malade est porteur de la tare à l'état homozygote (tableau nº 15).

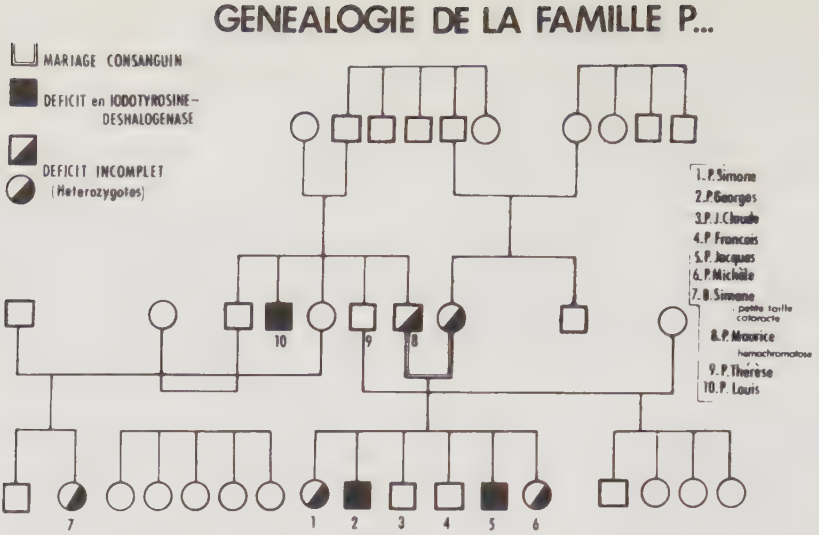


Tableau nº 14 : Généalogie de la Famille P. . . Sur six enfants issus d'un mariage consanguin, deux sont porteurs de la tare à l'état homozygote et deux autres sont probablement hétérozygotes.

● Etude biologique de la famille P. . . (*) (**).

GÉNÉALOGIE DE LA FAMILLE P. . .

Elle est reproduite sur le tableau nº 14. Plusieurs constatations peuvent être faites.

1/ La fratrie comprend 6 membres, 2 filles et 4 garçons.

- Les deux filles sont cliniquement indemnes de toute affection thyroïdienne.

- Parmi les quatre garçons, respectivement âgés de 21 - 19, - 17 et 13 ans, deux sont porteurs d'une hypothyroïdie avec goitre (Georges et Jacques). Claude (19 ans) et François (17 ans) ne présentent aucun signe de dysthyroïdie.

- Ces enfants sont issus d'un mariage consanguin.

2/ Les parents, âgés chacun de 43 ans, sont en effet cousins germains par la lignée paternelle.

- P. . . Thérèse présente une taille normale (1 m 60) et ne souffre d'aucune affection particulière.

- P. . . Maurice, dont la taille est également normale, est porteur d'une **hémochromatose primitive** décelée il y a 3 ans. L'existence d'une dystonie neurovégétative a fait rechercher une dysthyroïdie. La cholestérolémie est à 3 g. Le métabolisme de base est normal (+ 5 %). L'étude de la fixation de l'iode 131 révèle une courbe hypofixatrice avec un maximum de 25 % atteint au deuxième jour (tableau nº 15). Il n'y a pas d'angle de fuite. La radioiodémie mesurée à la 24ème heure est à 0,11 %.

3/ Du côté maternel, l'étude généalogique n'apporte aucun élément digne d'intérêt : un frère âgé de 49 ans, célibataire, apparemment sain.

---

* Nous remercions les Docteurs PARROT (Médecin Traitant) et NICOULET (Pédiatre) qui ont bien voulu nous confier leurs malades.

** L'épreuve de charge à la D.I.T. marquée a été possible grâce à l'aide du Professeur S.LISSITZKY (Laboratoire de Biochimie Médicale) et du Professeur J.L. CODACCIONI (Clinique Endocrinologique, Professeur J. VAGUE, Hôpital de la Conception, Marseille) qui nous ont communiqué leur technique et ont effectué les dosages. (37).

FAMILLE P..	CHARGE EN DIT 125			T3 TEST	T4 TEST	F.T.L.
	DOSE INJECTEE en mg	DOSE ELIMINEE en mg	DOSE ELIMINEE en %	hypo. 25%	hypo. 5,4ug	hypo. 1,35
Maurice P..	25	5,64	22,56	25,4	5,8	1,50
Thérèse P..	25	5,12	20,48	26,8	3,8	1
Simone P..	25	5,03	20,1	33,2	5,1	1,70
Georges P..	25	17,80	71,2	21,8	2	0,40
J-Claude P.	25	2,77	11	32,4	5,8	1,90
Francois P.	20	1,37	6,85	32,1	4,9	1,60
Jacques P..	15	10,77	71,76	24,9	1,9	0,50
Michèle P..	10	1,96	19,60	27	8,1	2,20
Louis P..	25	14,68	58,72	26,9	3,8	1
Colette B..	25	4,02	16,08			

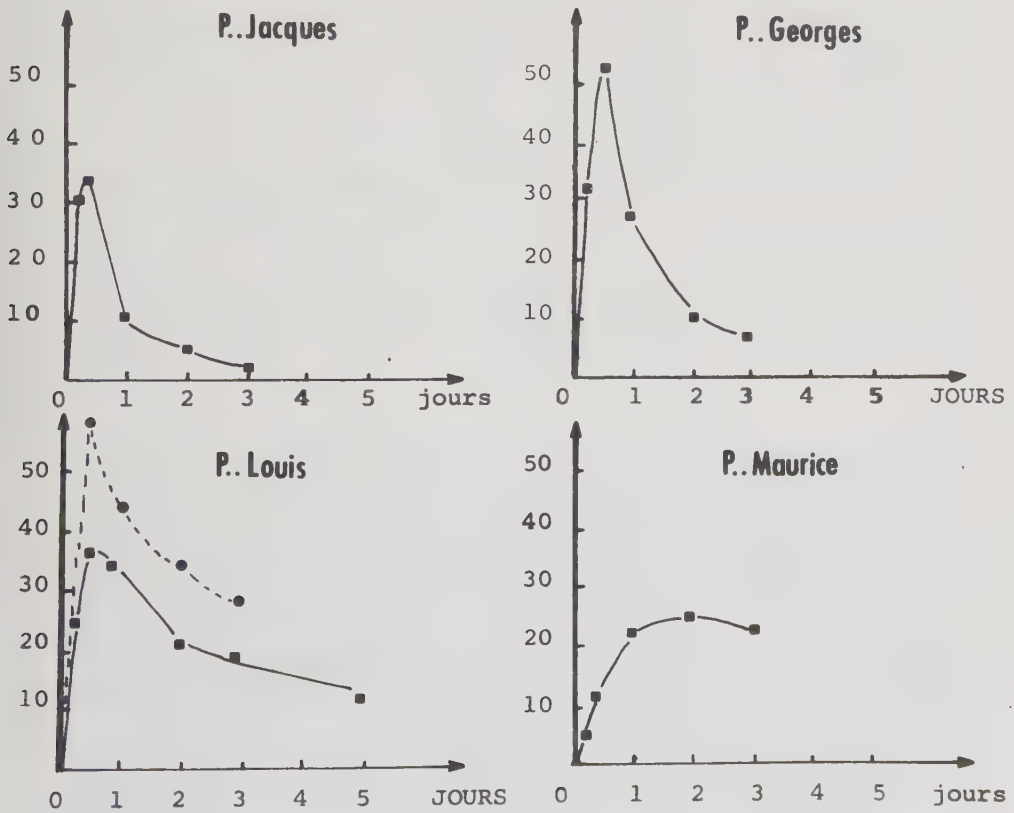


Tableau no 15 : Etude Biologique de la Famille P. . . En haut sont représentés les résultats de l'épreuve de surcharge en D.I.T. 125, les valeurs des tests T3 et T4 et du facteur de thyroxine libre. En bas sont figurées les courbes de fixation de l'iode 131 chez les deux enfants, l'oncle et le père. Noter l'aspect tout à fait typique des courbes chez les deux enfants et l'oncle du côté paternel : fixation élevée et angle de fuite très aigu.

4/ Du côté paternel, l'enquête est par contre beaucoup plus riche. P. . . Maurice à 3 frères et une soeur.

- Le frère ainé (53 ans, 1 m70) est indemne de toute affection. Sa descendance (5 filles) est normale.

- Le frère cadet, P. . . . Louis, présente une hypothyroïdie avec goitre par défaut d'iodotyrosine-déshalogénase (Obs. nº 53).

- La soeur âgée de 46 ans a deux enfants. L'ainée est une fille âgée de 29 ans. Elle est atteinte d'une oligophrénie, présente une petite taille et une cataracte congénitale unilatérale. Elle n'a pas de goitre.

- Son frère âgé de 24 ans est normal.

- Enfin le plus jeune des frères P. . . (37 ans) a 4 enfants âgés de 6 - 4 - 3 et 1 an. Ils seraient atteints de retard staturo-pondéral mais nous n'avons pas eu l'occasion de les examiner.

5/ Les grands-Parents ne présentaient apparemment ni goitre, ni hypothyroïdie.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Nous avons effectué chez 10 membres de cette Famille un dosage de l'hormonémie par évaluation des tests T3 et T4 et du facteur de thyroxine libre. Les résultats de ces dosages sont figurés sur le tableau nº 15. En dehors de P. . . Georges, de P. . . Jacques et de P. . . Louis dont tous les résultats sont bas, les autres membres étudiés ont des résultats dans les limites de la normale. Il faut cependant signaler les valeurs basses de la T4 et du facteur de thyroxine libre chez Simone, Claude et François. Les résultats de Michelle peuvent être considérés comme normaux. Ceux du père, P. . . Maurice, sont juste à la limite inférieure de la normale et même un peu au-dessous de la normale pour le T3-test. Il en est de même pour la mère P. . . Thérèse.

EPREUVE DE SURCHARGE A LA D.I.T. 125. (37).

Les résultats de cette épreuve ont confirmé les données cliniques et biologiques précédentes.

Le diagnostic est certain pour Jacques, Georges et Louis P. . . qui sont porteurs de la tare à l'état homozygote.

Les cas litigieux sont ceux de Maurice, Thérèse, Simone et Michelle P. . . et Colette B. . . cousine germaine des enfants. Ils peuvent correspondre à l'état hétérozygote vis à vis de la tare.

● CONCLUSION

Deux enfants d'une fratrie de six, issus d'un mariage consanguin, sont atteints d'une hypothyroïdie avec goitre. L'épreuve à la D.I.T. marquée met en évidence l'existence d'un déficit en iodotyrosine-déshalogénase. L'épreuve de surcharge à la D.I.T. marquée chez dix membres de cette famille confirme le diagnostic chez les deux malades précédents et révèle l'existence d'un autre cas typique chez un oncle du côté paternel. Elle permet de supposer un déficit partiel chez le père et la mère, deux soeurs et une cousine germaine. Les deux autres frères sont normaux.

COMMENTAIRES

Les observations précédentes sont des exemples tout à fait typiques du défaut en iodotyrosine-déshalogénase dont il convient maintenant d'analyser les traits principaux.

● HISTORIQUE

L'individualisation du trouble métabolique est dûe à STANBURY et coll. (398) en 1955. JOSEPH et coll. (213) et 1961 recensent 22 observations certaines et 15 observations probables. Les cas certains sont ceux de

CHOUFOER et coll., HORST et VON HARNACK, GARDNER et coll., HORST, KUNDSTADTER et coll., MAC GIRR et coll., RAMAEKER et coll., STANBURY et coll. (tous cités par JOSEPH, 213). D'autres observations ont été publiées depuis si bien que le nombre de cas décrits est actuellement de 50 à notre connaissance. Ce sont les observations de GIRAUD et coll., LISSITZKY et coll., JAFFIOL et coll., LINAZASORO, MILCOU et coll., MURRAY et coll., NEIMANN et coll., SAVOIE et coll. et surtout CODACCIONI et coll. qui ont rapporté récemment une série de quatre observations (83 et 84).

● GÉNÉTIQUE ET PATHOGÉNIE

Le déficit en iodotyrosine-déshalogénase se comporte comme un caractère récessif autosomique. Le système enzymatique qui assure la désiodation des iodotyrosines est constitué par un enzyme, la désiodase ou iodotyrosine-déshalogénase, qui a été isolée et purifiée par ROCHE et LISSITZKY. La localisation de ce système enzymatique est surtout intra-thyroïdienne mais aussi périphérique (foie et rein).

1/ DANS LA THYROIDE, l'enzyme assure la récupération de l'iode à partir des iodotyrosines et de leurs analogues pyruviques libérés par la protéolyse de la thyroglobuline. Ces composés iodés et l'iode qui résulte de leur désiodation, constituent le COMPARTIMENT IODE LIBRE, mis en évidence par dialyse et soluble dans l'acide trichloracétique.

L'iode de ce compartiment est ensuite transformé en iodure qui constitue le DEUXIEME POOL D'IODURE décrit par HALMI et PITT-RIVERS L'iodure de ce compartiment sert à ioder la thyroglobuline et à réaliser de nouvelles hormones. C'est le phénomène de RECYCLAGE. L'iode apporté par l'alimentation constitue le PREMIER POOL D'IODURE. L'on sait qu'il est d'une importance quantitative très variable.

Dès lors, les conséquences du trouble enzymatique vont dépendre de la teneur du régime en iode comme le prouvent plusieurs constatations :

a) Les manifestations de la tare sont absentes ou frustes si l'apport iodé est suffisant. Il doit être "considérablement plus grand qu'à l'état normal" comme l'indique LISSITZKY (252) pour compenser les effets du déficit enzymatique.

b) Les fluctuations de l'apport iodé alimentaire sont parallèles aux variations d'intensité des signes cliniques et biologiques (CODACCIONI,84).

c) La conséquence logique de cette carence iodée endogène est l'administration thérapeutique d'iode. Elle permet de rétablir de manière souvent spectaculaire une hormonogénèse normale (CHOUFOER - 77, LISSITZKY - 252, CODACCIONI - 84).

2/ LE SYSTEME DE DESHALOGÉNATION PÉRIPHÉRIQUE est de siège hépatique et rénal. En général le défaut de la déshalogénation est global, intra-thyroïdien et périphérique. Il peut être partiel, localisé uniquement à la thyroïde comme dans les observations de KUSAKABE et coll.

(229). Cela pourrait expliquer certaines formes frustes ou inapparentes révélées par les épreuves biologiques cinétiques (CODACCIONI, 83). En fait ces formes sont probablement en rapport avec l'état hétérozygote vis à vis de la tare (MURRAY et coll. - 292, CODACCIONI et coll. - 83).

● SIGNES CLINIQUES

Toutes les formes cliniques peuvent être réalisées. Dans l'un de nos cas il existe une hypothyroïdie majeure et un goitre volumineux (obs. nº 53). Le goitre et les signes d'hypothyroïdie sont plus discrets dans les deux autres observations. Le retentissement psychique fait pratiquement défaut dans ces deux cas alors qu'il est important dans l'observation nº 53. MURRAY et coll. (292) insistent d'ailleurs sur l'oligophrénie qui peut être importante dans certains cas sévères et longtemps non traités.

Ailleurs l'anomalie enzymatique peut se manifester par un goitre simple. Elle peut être totalement latente.

● SIGNES BIOLOGIQUES

1/ IODÉMIE

Le P.B.I. 127 est en général très abaissé mais il peut être normal ou subnormal si la teneur en iode du régime est importante. L'iodémie hormonale est basse ou effondrée.

Les tests triosorb, tétrasorb et le facteur de thyroxine libre qui, à notre connaissance, n'ont pas été encore évalués dans ce type de trouble métabolique, étaient effondrés dans nos trois observations.

2/ ETUDE DE LA COURBE DE FIXATION DE L'IODE 131

Le profil de la courbe est assez caractéristique du déficit enzymatique Dans 15 cas sur 17, JOSEPH et coll. (213) observent une fixation maximum supérieure à la normale. Généralement elle est très rapide comme dans notre observation nº 53 où elle atteignait 61 % à la 1ère heure et dans l'observation de RAMAEKERS (in 213) où elle était de 92 % après quelques heures.

La partie descendante de la courbe est variable. JOSEPH note que la baisse de la radioactivité est le plus souvent assez lente. En fait le profil le plus caractéristique est la courbe avec angle de fuite qui traduit le passage très rapide des iodotyrosines non désiodées dans le sang et les urines. Ce type de courbe n'est retrouvé que dans 3 cas sur 13 malades recensés par JOSEPH. Dans nos 3 observations le profil de la courbe offre cette particularité.

La radioactivité plasmatique mesurée à la 24ème heure n'a pas un grand intérêt diagnostique puisqu'elle peut être élevée (obs. nº 51) normale ou basse (obs. nº 52 et 53). L'analyse des fractions iodées plasmatiques selon la technique de BLANQUET met en évidence une augmentation de la fraction 3 (iodotyrosines et iodothyronines) et un abaissement de la fraction I (iodures).

La filtration sur Sephadex objective une augmentation de la radioactivité liée aux protéïnes et la présence d'iodotyrosines en quantités importantes.

Signalons enfin que le taux de la T.S.H. plasmatique mesurée par JAQUET dans l'une des quatre observations de CODACCIONI était très élevée au prorata de l'abaissement du P.B.I. et de l'iodémie hormonale (83)

3/ ETUDE CHROMATOGRAPHIQUE DU PLASMA ET DES URINES APRES ADMINISTRATION D'IODURES RADIOACTIFS

Cette étude met en évidence les stigmates de l'absence de désiodation puisque l'on retrouve des quantités importantes d'iodotyrosines marquées dans le sang et les urines des sujets, constatation tout à fait anormale objectivée par la première fois par STANBURY et coll. (398, 400) et MAC GIRR et HUTCHISON (264, 266).

JOSEPH et coll. (213) signalent également l'existence d'autres dérivés iodés de nature peptidique dans le plasma et la présence de dérivés libres et conjugués des iodotyrosines dans les urines.

Enfin, la présence d'iodotyrosines doit être tenue pour pathologique si elle est abondante et lorsque la radioactivité administrée n'est pas très importante (213).

4/ ETUDE CINÉTIQUE DU MÉTABOLISME DES IODOTYROSINES.

a) EPREUVE A LA DI-IODOTYROSINE MARQUÉE

- PRINCIPE. Chez les sujets normaux seuls les isomères gauches de la M.I.T. et de la D.I.T. sont désiodés tandis que les isomères droits sont éliminés dans les urines.

- LA TECHNIQUE habituelle consiste à injecter une quantité connue de L. D.I.T. 125 (30 µc chez l'enfant, 50 µc chez l'adulte) dont on évalue l'élimination urinaire par différents procédés (chromatographie le plus souvent, séparation sur résines échangeuses d'ions).

On admet que la radioactivité urinaire sous forme d'iodotyrosines ne doit pas dépasser 5 à 10 % de la radioactivité dans les quatre heures qui suivent l'injection. D'autres auteurs réalisent deux recueils urinaires (0 à 2 h. et 2 à 6 h).

Fait essentiel, la réponse reste anormale sous traitement par les extraits thyroïdiens chez les sujets atteints du déficit enzymatique (83).

Enfin, comme le souligne JOSEPH (213), l'épreuve peut comporter des risques car, si l'on ne retrouve pas l'anomalie enzymatique attendue, presque toute la radioactivité injectée est fixée par la glande thyroïde où la D.I.T. est désiodée.

Dans nos observations cette épreuve est très positive avec des taux urinaires de D.I.T. de 69 % et 44 %, respectivement dans les observations n°51 et 52.

b) EPREUVE DE SURCHARGE A LA D.I.T. 125.

Elle vise à révéler un déficit enzymatique incomplet tel qu'il doit exister chez les hétérozygotes. BISMUTH, RINALDI et CODACCIONI (37) proposent une épreuve de surcharge en D.I.T. 125 pour le dépistage de ces sujets selon un protocole en instance de publication.

Par cette technique, l'exploration de dix des membres de la famille P. . . a permis d'évoquer la possibilité d'un déficit enzymatique partiel chez cinq sujets pour lesquels l'élimination urinaire de la D.I.T. marquée est supérieure aux normes. Celles-ci sont de 1,6 à 2,7 mg (en mg de la dose injectée) ou de 6,4 à 10,8 % (en pourcentage de la dose injectée), chez les sujets recevant une dose de 25 mg de D.I.T. 125.

L'hétérozygotie est très probable chez ces cinq sujets. Il conviendrait cependant de comparer les résultats obtenus avec ceux de l'épreuve standard qui a été pratiquée dans les observations nº 51 et 52 et qui n'a pas été réalisée chez les autres membres de la Famille, suspects d'hétérozygotie vis à vis de la tare.

5/ ETUDE BIOCHIMIQUE DU TISSU THYROIDIEN.

Cette étude, réalisée seulement dans un petit nombre de cas, confirme la physiopathologie de l'affection.

a) FRACTIONNEMENT CHROMATOGRAPHIQUE DES CONSTITUANTS IODÉS DU TISSU THYROIDIEN (GARDNER - 144, MAC GIRR et HUTCHISON - 266, STANBURY - 398, CODACCIONI, non publié). La formule biochimique retrouvée dans les 4 cas étudiés est très caractéristique du déficit enzymatique :

- Teneur faible ou nulle en iodothyronines.
- Teneur élevée en iodotyrosines (excès de M.I.T. par rapport à la D.I.T.).
- Proportion normale d'iodures radioactifs
- Diminution de la teneur en iode stable (CHOUFOER, 77).

b) MISE EN EVIDENCE DIRECTE DU DEFAUT ENZYMATIQUE

L'incubation de tranches de tissu thyroïdien en présence d'une quantité connue de M.I.T. ou de D.I.T. marquées permet d'évaluer l'activité de l'iodotyrosine-déshalogénase selon la quantité d'iodure libéré. Cet examen pratiqué dans quelques cas a montré que le tissu incubé ne libérait pas l'iode du substrat où il était placé (CHOUFOER et coll. - 77; MAC GIRR et coll. - 266, PITT-RIVERS, cité par JOSEPH - 213, CODACCIONI et coll. 83 résultats non encore publiés).

6/ ETUDE HISTOLOGIQUE

L'étude histologique n'a aucune particularité. "Tous les goitres par trouble de l'hormonosynthèse ont la même signature histologique" (VILDE et NEZELOF, 440bis).

● CONCLUSION

Le déficit en iodotyrosine-déshalogénase occupe une place toute particulière au sein des troubles congénitaux de l'hormonosynthèse thyroïdienne. Parmi les plus rares, il est surtout le seul que l'on puisse attribuer de façon certaine à un enzyme participant au métabolisme intra-thyroïdien de l'iode. L'efficacité du seul traitement iodé contribue à l'individualisation de la carence enzymatique dont nous rapportons ici trois nouvelles observations familiales.

Pour de nombreux auteurs la fréquence du déficit en désiodase thyroïdienne est sous estimée. Il n'est pas étonnant que les travaux soient nombreux, d'une part pour rechercher les hétérozygotes, d'autre part pour relier une carence enzymatique fruste à des observations que la clinique ne permet pas toujours de soupçonner (JAFFIOL et coll. - 194, BISMUTH et coll. - 37).

2/ AUTRES TYPES DE TROUBLES DE L'HORMONOSYNTHESE

Après avoir rappelé les caractères principaux des autres variétés de troubles de l'hormonogénèse, nous présenterons l'observation nº 54. La place de cette observation, difficile à situer, sera discutée dans un troisième temps.

- DÉFAUT DE CAPTATION DES IODURES

● FRÉQUENCE

Il s'agit d'une variété absolument rarissime dont on ne connait actuellement que 6 cas observés dans 4 familles. Ce sont l'observation de STANBURY et coll. (406bis), les deux cas de GILBOA et coll. (146) et celui de FEDERMANN, ROBBINS et RALL (125) le premier cas décrit, dont l'étude a été reprise en 1964 par WOLFF, THOMSON et ROBINS (454). Plus récemment une nouvelle observation a été rapportée par PAPADOPOULOS et LISSITZKY où le défaut de captation était partiel (312).

● SÉMIOLOGIE

Dans ces observations l'hypothyroïdie est généralement précoce et sévère. Le goitre est modéré.

Les signes biologiques d'insuffisance thyroïdienne sont patents. Il faut surtout noter un effondrement du P.B.I. et une fixation réduire de l'iode 131 qui ne dépasse pas 10 % au bout de 24 heures.

Les cas de GILBOA et STANBURY ont bénéficié d'une étude du tissu thyroïdien in vitro. Celui-ci ne contenait que des traces d'iode, sous forme d'iodure ou d'iode lié aux protéïnes.

Le défaut du pouvoir de captation des iodures a été démontré d'une façon indirecte dans l'observation de WOLFF (454). Le traitement à base d'iodure de potassium à forte dose a entrainé la disparition du goitre. L'apport massif d'iodures a permis une diffusion passive, quantitativement suffisante pour assurer une hormonosynthèse correcte.

● GÉNÉTIQUE

Le caractère familial du défaut de captation des iodures n'a été établi que pour les malades de GILBOA (146) qui étaient frères. Pour LAMY et coll. (233) il s'agirait d'un mode de transmission récessif.

- DÉFAUT D'ORGANIFICATION (ANOMALIES DE LA FORMATION DES IODOTYROSINES.

Deux variétés sont à décrire dans ce groupe :

- d'une part, la forme goitreuse avec hypothyroïdie
- d'autre part, l'association goitre et surdité connue depuis 1897 sous le nom de syndrome de PENDRED.

- FORMES AVEC HYPOTHYROIDIE

● HISTORIQUE - FRÉQUENCE.

Depuis la première observation décrite en 1950 par STANBURY et HEDGE (395) on compte une trentaine de cas publiés dans la littérature, selon l'estimation de LAMY et coll. (233).

● SIGNES CLINIQUES

L'hypothyroïdie existe en général (18 cas sur les 24 observations recensées par JOSEPH et coll. - 213). Elle est franche dans 50 % des cas et peut débuter de façon extrêmement précoce (213). Les autres formes sont des goitres apparemment simples que le caractère positif de l'épreuve au thiocyanate permet de rattacher à ce type d'anomalie.

● SIGNES BIOLOGIQUES

1 / IODÉMIE

Le P.B.I. est en général très abaissé au prorata de l'insuffisance thyroïdienne.

2 / ETUDE DE LA COURBE DE FIXATION DE L'IODE RADIOACTIF.

Le maximum de la fixation est normal ou élevé (30 % des cas). Il peut être légèrement inférieur à la normale, rarement il est vrai.

L'aspect de la courbe est variable. Le plus typique est un plateau prolongé, mais JOSEPH (213) signale une chute rapide et spontanée de la radioactivité thyroïdienne dans 4 observations.

3 / EPREUVE AU THIOCYANATE.

Elle permet d'affirmer le défaut d'organification. L'administration de 1g. de thiocyanate fait chuter la radioactivité thyroïdienne d'au moins un tiers de sa valeur initiale dans l'heure qui suit l'administration du produit. La positivité de cette épreuve témoigne de ce que l'iode n'a pas été fixé sur les restes tyrosyls de la thyroglobuline. L'iode resté à l'état d'iodure est chassé de la glande thyroïde par le thiocyanate. Le perchlorate ou le rhodanate de potassium ont les mêmes propriétés.

Une telle réponse n'est pas possible chez le sujet normal où 99 % de l'iode se trouve sous forme organique, non mobilisable par le thiocyanate.

En fait la diversité extrême des techniques a conduit BASCHIERI et coll. (16) et plus récemment JAFFIOL et coll. (193) à proposer une technique standardisée. JAFFIOL, qui a étudié le test au thiocyanate par deux façons différentes, propose une méthode basée sur la mesure de la fixation thyroïdienne après l'ingestion de 10 µc chez l'enfant et 20 µc chez l'adulte. La radioactivité thyroïdienne est mesurée une 1/2 heure, une heure et six heures après la prise du thiocyanate. Les valeurs sont exprimés en pourcentage de la radioactivité thyroïdienne mesurée deux heures après l'ingestion du radio-iode. Chez le sujet normal, la chute de la radioactivité n'excède pas 6 %.

4 / RADIOACTIVITÉS PLASMATIQUE ET URINAIRE.

Elle est normale ou même élevée mais, fait capital, elle est représentée presque uniquement par les iodures qui sont incapables de se fixer sur les molécules organiques. Elle s'élève encore après administration thiocyanate. La majeure partie de la radioactivité urinaire est sous forme d'iodures.

5 / ETUDE BIOCHIMIQUE DU TISSU THYROIDIEN.

Réalisée dans 10 observations, cette étude a montré dans tous les cas, avec des techniques différentes, l'existence d'une forte proportion d'iodures sous forme minérale. La quantité d'iode organique était faible (traces d'iodotyrosines et d'iodothyronines dans 6 observations).

● PATHOGENIE

Le stade de l'hormonogénèse intéressé est celui de l'oxydation de l'iodure et de l'organification de l'iode dont on a vu qu'ils étaient étroitement liés, se faisant quelques secondes après la captation de l'iodure.

Le système enzymatique qui assure l'oxydation et l'organification est le système peroxydase-iodinase. Selon que la mutation porte sur la peroxydase (STANBURY) ou sur l'iodinase (HADDAD et SIDBURY), le trouble biochimique serait complet ou partiel.

En tous cas l'anomalie porte bien sur l'organification puisque l'administration d'antithyroïdiens comme le Méthyl-mercapto-imidazole détermine des troubles biologiques comparables.

● GÉNÉTIQUE

La transmission de la tare se fait selon le mode autosomique récessif le plus souvent. LAMY et coll. (213) rapportent un mode de transmission irrégulièrement dominant dans les familles étudiées par CLAYTON et FLOYD.

- GOITRES AVEC SURDITÉ OU SYNDROME DE PENDRED

● HISTORIQUE

PENDRED a rapporté en 1896 le cas de deux soeurs qui présentaient un goitre nodulaire compressif et une surdité congénitale, totale chez l'une, partielle chez l'autre. Ces deux soeurs vivaient dans une région où il n'existait pas d'endémie goitreuse.

FRASER s'est particulièrement intéressé à ce problème à partir de 1959 en menant une vaste enquête dans les groupes d'enfants atteints de surdité. Il donne du syndrome de PENDRED une définition plus restrictive puisque ce syndrome est pour lui une maladie génétique associant une surdité de perception à un goitre sporadique avec test au perchlorate positif.

● FRÉQUENCE

Plus de 300 cas sont connus d'après une estimation récente de LAMY et coll. (213). THOULD et SCOWEN évaluent sa fréquence à 1,21 pour 100 000 enfants anglais d'âge scolaire. Elle parait plus importante à TROTTER (1,5 à 3 pour 100 000), et à FRASER (1 pour 20 000) (tous cités par SACREZ et coll. - 360). MANDRY dans sa thèse en rapporte 6 cas dépistés par l'examen systématique d'une collectivité d'enfants sourds (273).

● GÉNÉTIQUE

La majorité des auteurs admet avec FRASER que la transmission se fait sur le mode récessif autosomique. Par contre, la pathogénie de la surdité est mystérieuse. En tous cas l'association de la dysthyroïdie et de la surdité est d'une grande constance. Pour FRASER, BATSAKIS et THOULD il s'agit d'un seul gène à effet pléïotropique. STANBURY soutient l'hypothèse d'une transmission dominante avec pénétrance variable.

● SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La sémiologie est assez superposable à celle de la forme précédente. Les manifestations d'insuffisance thyroïdienne sont rares. Le développement statural et l'avenir mental de ces enfants n'est jamais bien compromis

Les résultats de l'épreuve au thiocyanate permettent de ranger le syndrome de PENDRED dans le cadre des défauts d'organification des iodures Cependant FRASER (137, 138) admet que la chûte de la radioactivité thyroïdienne au cours de l'épreuve est moins importante que dans le défaut d'organification habituel.

Les études biochimiques portant sur le parenchyme thyroïdien mettent en évidence des anomalies assez différentes : présence d'iodotyrosines et d'iodothyronines, avec dans deux cas un taux d'iodotyrosines plus élevé que celui des iodothyronines. (FRASER - 134).

● PATHOGÉNIE

Elle est assez hypothétique. Le défaut d'organification serait partiel, n'intéressant que l'iodinase (STANBURY).

- DÉFAUT DE CONDENSATION DES IODOTYROSINES EN IODOTHYRONINES :

● GÉNÉRALITÉS

Depuis la première observation de HAMILTON et coll. (166) une cinquantaine d'observations ont été publiées à notre connaissance. Cependant comme le soulignent LAMY et coll. (213), beaucoup d'observations où ce diagnostic a été évoqué n'ont pas été étudiées de façon suffisamment complète pour ne pas être contestées. La transmission parait se faire selon le mode récessif autosomique.

● SIGNES CLINIQUES

Le goitre est constant, pouvant être très volumineux. Le degré de l'insuffisance thyroïdienne est très variable. Elle peut manquer totalement dans quelques cas.

● SIGNES BIOLOGIQUES

Aucun des critères biologiques classiques ne permet d'affirmer le diagnostic (CODACCIONI et JAQUET, 80bis) :

- Iodémie protidique basse.
- Fixation normale ou élevée suivie généralement d'un plateau ou d'une baisse lente.
- Epreuve au thiocyanate négative.
- Aucun renseignement décisif lors de l'étude des radioactivités sanguine et urinaire.

Seule, l'étude biochimique du parenchyme thyroïdien permet le diagnostic en visualisant une accumulation d'iodotyrosines alors que les iodothyronines sont absentes ou à l'état de traces. Cependant, de telles modifications se voient dans les goitres par manque d'iode, dans des goitres sporadiques (80bis) et dans certains cas d'hypothyroïdie avec glande thyroïde non hypertrophiée et en place normale. (SAPELIER - 366).

● PATHOGENIE

L'existence d'un enzyme dit "condensant" n'a jamais pu être démontrée. Il est plus logique de penser que ces hypothyroïdies sont secondaires à une anomalie de la synthèse de la thyroglobuline. L'organification de l'iode pourrait s'effectuer au sein d'une tyroglobuline anormale. Par contre la condensation, qui nécessite une configuration spatiale particulière des tyrosyls, ne pourrait être assurée. On aurait ainsi l'explication de la formule biochimique de ces anomalies d'une part, et la raison de la libération de "composés iodés dits anormaux" par hydrolyse de la thyroglobuline anormalement organifiée, d'autre part (SAPELIER - 366).

- HYPOTHYROIDIES AVEC PRESENCE DE PROTEINES ANORMALES DANS LE SÉRUM.

● GÉNÉRALITÉS

Ce groupe est de loin le plus discutable en raison de la rareté d'observations suffisamment explorées. Après l'observation initiale de DE GROOT et STANBURY (157) une vingtaine de cas ont été rapportés.

● ETUDE SÉMIOLOGIQUE

Cliniquement ces formes se manifestent par un goitre souvent volumineux associé à une insuffisance thyroïdienne d'intensité variable.

Du point de vue biologique, l'iodémie protidique peut être normale, basse ou élevée. Fait capital, cet iode n'est pas extractible par le butanol car il est constitué en grande partie, sinon en totalité, par des protéïnes iodées anormales. Celles-ci peuvent être mises en évidence par chromatographie.

La fixation de l'iode radioactif est très variable (normale ou élevée).

Elle peut atteindre 90 % (213). L'aspect de la courbe est celui d'un plateau avec pente peu rapide.

L'analyse biochimique des composés iodés thyroïdiens a pu être faite dans une dizaine d'observations. La formule biochimique la plus typique est l'absence pratiquement complète de thyroglobuline normale remplacée par une iodoalbumine, une iodopréalbumine ou une thyroglobuline anormale. Comme l'indiquent CODACCIONI et JAQUET (80bis), de telles études ne sont pas possibles sans l'aide d'un Laboratoire biochimique hautement spécialisé.

En définitive, ce type de trouble de l'hormonosynthèse repose sur des bases incertaines. Il est cependant légitime de l'inclure dans le groupe des troubles congénitaux de la biosynthèse thyroïdienne. L'amélioration des méthodes d'analyse et de purification des iodoprotéïnes devrait permettre des progrès diagnostiques dans ce domaine (ROCHE et SALVATORE-346).

Tels sont, brièvement envisagés, les différents troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne. Seuls, le défaut d'organification des iodures et surtout le déficit de déshalogénation des iodotyrosines ont une individualité certaine. L'affirmation des autres variétés est plus difficile comme en témoigne l'observation suivante.

PROBLEMES DE DIAGNOSTIC

● **Observation n° 54 : P. . . Bernard, né le 30.7.56 (dossier n° 274/61).**

ANTÉCÉDENTS

L'histoire clinique de cet enfant est particulièrement chargée. Issu de parents non consanguins et exempts de toute affection thyroïdienne, il est le troisième d'une fratrie de quatre. Les autres enfants, Claudine (21 ans), Daniel (18 ans 1/2) et Françoise (13 ans) sont en bonne santé.

Né au terme d'une grossesse normale, il pesait 3 kg 130. A l'âge de 2 mois 1/2, débute une anorexie qui va en s'aggravant. Progressivement apparaissent les autres signes d'insuffisance thyroïdienne si bien qu'à l'âge de 15 - 16 mois le tableau est complet : infiltration tégumentaire, peau sèche et écailleuse, macroglossie, retard statural (taille 72 cm, - 2,5 D.S.) sans retard pondéral important (poids 8 kg 500, - 0,5 D.S. pour l'âge statural). Il n'existe apparemment pas d'hypertrophie thyroïdienne à cette époque.

L'enfant est alors hospitalisé pour la première fois dans un Service de Pédiatrie Parisien où le diagnostic d'hypothyroïdie est confirmé (âge chronologique 18 mois).

- Retard psychique : âge de développement global situé entre 6 et 10 mois.
- Retard de la maturation osseuse : âge osseux inférieur à 1 an.
- P.B.I. abaissé (2,8 gamma/100 ml).
- Fixation de l'iode radioactif à 20 % à la 4ème heure et 15 % à la 7ème heure, guère influencée par l'injection de T.S.H. (21 % et 23 % aux 4ème et 7ème heures).

Il est conclu à une insuffisance thyroïdienne, probablement par trouble de l'hormonosynthèse. L'enfant est mis sous opothérapie thyroïdienne substitutive (20 cg/jour). Très rapidement tous les signes de myxoedème disparaissent. A la fin de la seconde année on met en évidence une surdi-mutité.

La seconde hospitalisation a lieu dans le Service (Avril 1961). L'enfant est âgé de 5 ans; retard statural modéré (103 cm, - 1 D.S.). Un second traçage est réalisé après seulement 20 jours d'arrêt thérapeutique. La fixation est basse, en plateau :

. 1ère heure - 10 %
. 2ème heure - 6 %
. 24ème heure 9 %
. 48ème heure 12 %

La scintigraphie met en évidence une glande en place.

En Juillet 1962, nouvelle hospitalisation : le retard statural est identique (- 1 D.S.). La fixation de l'iode 131 est de même ordre que lors de l'examen précédent. Elle n'est pas modifiée par l'injection de thyréostimuline.

. Avant T.S.H.

1ère heure : 2 %
6ème heure : 8 %
24ème heure: 10 %
48ème heure: 6 %
3ème jour : 6 %

. Après T.S.H. (6 injections).

1ère heure : 8 %
6ème heure : 8 %
24ème heure : 7 %
48ème heure : 9 %
3ème jour : 8 %

On reprend le traitement à des doses d'extraits thyroïdiens qui varient entre 10 et 15 cg par jour. En 1963, à l'âge de 7 ans 1/2, il est hospitalisé à nouveau à Paris où plusieurs examens sont réalisés.

EXAMEN CLINIQUE

Il n'existe aucun signe clinique de myxoedème. La taille est de 118 cm (- 1 D.S.) et le poids est normal (22 kg 900). Le corps thyroïde est palpable. L'âge osseux et l'âge dentaire sont normaux.

EXAMENS PARACLINIQUES

- Epreuve de fixation de l'iode 131 : la courbe est rapidement ascendante suivie d'une chute rapide de la radioactivité thyroïdienne :

. 3ème heure - 33,5 %
. 6ème heure - 43 %
. 24ème heure - 34 %
. 48ème heure - 27 %
. 4ème jour - 18 %
7ème jour - 9, 85 %

Test au perchlorate : négatif. (chute de la radioactivité inférieure à 5 %).

- Etude de la radioactivité plasmatique. La chute de la radioactivité thyroïdienne coïncide avec l'apparition d'une forte radioactivité plasmatique qui dépasse 4 % de la dose injectée au 4ème jour. Les différentes mesures de la radioactivité plasmatique sont les suivantes :

. 6ème heure - 3,08 %
. 24ème heure - 2,92 %
. 48ème heure - 3,45 %
. 7ème jour - 4,05 %.

- Chromatographie des composés iodés du plasma. La plus grande partie de la radioactivité injectée est retrouvée sous forme d'hormone marquée (80 % de l'activité globale au 1er jour et 95% entre le 2ème et le 7ème jour.

- La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens est négative.

En l'absence d'examens plus poussés, le diagnostic est très hésitant. La possibilité d'un trouble de l'hormonogénèse non classé est un moment envisagée ainsi que le diagnostic de "petit pool d'hormones iodées sans bloc enzymatique". Une étude biochimique du tissu thyroïdien est alors prévue mais la régression du goitre fait surseoir à cet examen.

L'opothérapie substitutive est reprise. Les développements statural et psychomoteur sont excellents. A l'âge de 12 ans on observe les premiers signes de développement pubertaire. Le Q.I. est normal (104). Le P.B.I. est à 3,9 gammas, l'âge osseux est égal aux ages statural et chronologique.

La dernière hospitalisation dans le service a lieu en Février 1971. L'enfant est âgé de 14 ans 7 mois. Après 2 mois d'arrêt thérapeutique, les résultats des examens pratiqués sont les suivants :

. L'examen clinique et radiologique n'objective aucun signe d'insuffisance thyroïdienne. La taille est normale (1 m 59). Le corps thyroïde est palpable. Il n'existe pas de goitre. Les caractères sexuels secondaires sont normaux pour l'âge (P2). La surdité est complète. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. L'âge osseux est normal (14 ans 1/2).

. Exploration thyroïdienne

- Cholestérol : 1,40 g/1
- Réflexogramme achilléen : 350 millisecondes (à la limite supérieure de la normale).
- P.B.I. : 3,8 gammas
- T3-Test : 28 % (normale entre 29 et 34 %).
- T4-Test : 6,5 µg (normal).
- Facteur de thyroxine libre : 3,7 (à la limite de la zone d'hypothyroïdie).
- Etude de la courbe de fixation de l'iode 131 (18.2.71).

La fixation s'élève rapidement atteignant 26 % à la 6ème heure et 37 % au bout de 24 heures. Elle amorce ensuite un angle de fuite (32 % au bout de 48 heures). La scintigraphie objective une glande en situation et de dimension normales.

La radioactivité à la 24ème heure est de 0,30 %. Le fractionnement par la méthode des résines donne les résultats suivants :

. Fraction hormonale : 0,16 % (45 %)

. Fraction iodures : 0,16 % (45 %)

. Fraction protéines iodées : 0,03 % (9 %)

. Test au thiocyanase (18.2.71). Il est négatif puisque l'injection de 1 g de thiocyanate de Potassium à la 24ème heure de l'épreuve de fixation ne modifie en aucune façon l'aspect de la courbe dans les heures suivantes :

. Fixation à 37 % au moment de l'injection

. Fixations à 37,5 - 37,5 - 37,5 - 37 - 37,5 - 37 - 37 - 36 - 36 - 35 et 35 % (à des intervalles de temps de une 1/2 heure).

. Epreuve de la D.I.T. 125 (30.3.71). Quatre heure après l'injection on ne retrouve dans les urines que 3 % de l'activité injectée; 24 % sont retrouvés sous forme d'iodures.

- Recherche d'anticorps antithyroïdiens (hémagglutination passive, immunofluorescence indirecte, réaction de fixation du complément sur antigène microsomal) : négative. Il en est de même de la recherche d'anticorps antithyroglobuline par hémagglutination passive.

Conclusion : enfant de 14 1/2, né de parents non consanguins. Pas d'affection thyroïdienne cliniquement évidente chez les ascendants et les collatéraux. Insuffisance thyroïdienne sévère ayant débuté au cours de la première année et s'étant accompagnée secondairement d'une hypertrophie thyroïdienne modérée. Il existe également une surdi-mutité. L'exploration de cette hypothyroïdie a été réalisée dans de très mauvaises conditions car la profession des parents rend inévitables les déplacements multiples. Le refus d'un examen histopathologique de la thyroïde interdit un diagnostic précis.

● DISCUSSION

Pour les raisons indiquées précédemment, on ne peut formuler que des hypothèses en ce qui concerne le diagnostic exact. Cette observation est cependant très intéressante car elle est un exemple des difficultés considérables que l'on peut rencontrer pour classer certaines variétés d'hypothyroïdies par trouble de l'hormonogénèse.

Plusieurs problèmes se posent en effet :

1 / Peut-on ranger cette observation dans le cadre des troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne ?

2 / Quelles hypothèses diagnostiques peut-on proposer ?

L'association d'une hypothyroïdie a début précoce et sévère à un goitre doit faire éliminer d'autres étiologies quand manque la notion familiale.

Dans notre observation il n'y avait pas de consanguinité et l'interrogatoire minutieux des parents n'a pas permis de retrouver le moindre dysthyroïdie chez les ascendants et les collatéraux. Par ailleurs, la famille n'était pas originaire d'une zône d'endémie goitreuse. Enfin, l'histoire clinique débute assez tôt et s'étale pendant un nombre d'années suffisant pour qu'on puisse éliminer formellement un blocage de l'hormonosynthèse par des substances antithyroïdiennes, alimentaires en particulier. Le seul diagnostic à discuter plus sérieusement est celui de thyroïdite. Le début très précoce et l'absence d'anticorps antithyroïdiens ne constituent pas des arguments suffisants contre ce diagnostic. La preuve formelle de l'affection est en fait donnée par la biopsie thyroïdienne mais elle ne fut pas acceptée par les parents. Cependant, ce diagnostic n'explique pas la surdi-mutité. Selon toute vraisemblance cette observation entre dans le cadre de troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne.

La deuxième question se pose alors : est-il possible de porter un diagnostic avec les résultats dont nous disposons ? Il semble que non et la seule manière d'évoquer certaines probabilités de diagnostic est de procéder par éliminations successives.

- On peut écarter formellement un trouble de la captation des iodures. au demeurant rarissime. L'effondrement du P.B.I. et le caractère très bas de la fixation, inférieure à 10% caractérisent cette anomalie.

- L'aspect de la courbe de fixation peut faire discuter un défaut de désiodation des iodotyrosines. En fait, l'épreuve de la D.I.T. 125 permet d'éliminer cette hypothèse. On peut cependant discuter la possibilité d'une anomalie partielle que seule l'épreuve de charge pourrait révéler.

- En fait, l'essentiel de la discussion tourne autour du diagnostic de syndrome de PENDRED.

D'un point de vue clinique, ce diagnostic peut déjà être discuté. SACREZ et coll. (360) ont mis l'accent récemment sur les critères cliniques de ce diagnostic.

. Il ne parait pas s'agir de troubles de l'audition tels qu'on en rencontre dans le myxoedème congénital car, dans ce cas, la surdité régresse sous opothérapie thyroïdienne. Elle persiste inchangée dans notre observation.

. L'absence de toute dysmorphie crâniofaciale fait écarter le diagnostic de surdité congénitale associée à un syndrome malformatif du premier arc branchial.

. D'autre part, un examen opthalmologique complet avait permis d'écarter certaines affections neuro-ophtalmologiques génétiques.

Enfin, l'hypothèse d'une surdité avec goitre endémique ne pouvait guère être évoquée comme nous l'avons vu.

. Une dernière restriction doit être faite. Elle concerne l'incidence familiale. SACREZ et coll. (360) pensent qu'elle doit être exigée mais reconnaissent "qu'elle conduit à écarter des malades pourtant très suspects".

D'ailleurs ils incluent une de ces observations dans leur série (obs. nº 1). L'enfant seule atteinte dans sa fratrie d'une hypothyroïdie avec surdité mais les explorations radioisotopiques étaient suffisamment démonstratives (360).

La négativité du test au thiocyanate parait éliminer ce diagnostic dans notre observation. MANDRY (273) et SACREZ et coll. (360), rapportant 9 observations nouvelles, ont remis en question la définition et le support biologique même du syndrome de PENDRED. En reprenant les données de la littérature on ne peut manquer d'être frappé par un certain nombre de faits :

- PENDRED en décrivant le syndrome qui porte son nom a rapporté le cas de deux soeurs atteintes de goitre nodulaire compressif avec surdité.

- FRASER assimile cette entité clinique au défaut d'organification des iodures, sur la notion de la positivité du test au perchlorate.

- Les constatations histopathologiques faites dans le syndrome de PENDRED sont différentes de celles que l'on a pu réaliser dans les défauts d'organification (FRASER, 134).

- FRASER (136) lui même decrit une famille dans laquelle la transmission n'est pas récessive, la surdité non congénitale et l'épreuve au perchlorate négative (cité par JOSEPH et coll. - 213).

-SACREZ et coll. (360) pensent que l'existence de deux formes biologiques du syndrome de PENDRED est "amplement prouvée". JAFFIOL et coll. (193) partagent cette conception.

. D'une part, la forme avec test au thiocyanate positif qui parait correspondre à un trouble incomplet de l'organification auquel peut s'associer quelquefois un défaut partiel de désiodation des iodotyrosines. Sur 79 cas recensés, SACREZ dénombre 62 tests positifs, 10 douteux et 7 négatifs.

. D'autre part, la forme avec test au thiocyanate négatif qui est la plus fréquente dans la série de SACREZ (un test positif et un test douteux sur 9 cas. On compte 7 observations de ce type dans la littérature où les constatations biochimiques ont été très diverses : défaut de couplage des iodotyrosines dans l'observation de HOLLANDER (179) iodoprotéïnes anormales dans le sérum et la thyroïde, défaut de condensation des iodotyrosines dans l'observation de FONTAN et coll. (130).

Comme le laissait prévoir JOSEPH (213) le cadre des goitres familiaux avec surdité ne doit pas être strictement réservé à l'association goitre, surdité et épreuve au thiocyanate positive. Mieux vaut conserver au syndrome de PENDRED la définition clinique qui était la sienne à l'origine, au prix de la distinction de deux formes biologiques.

- Restent théoriquement à discuter le défaut de condensation des iodotyrosines et les hypothyroïdies avec iodoprotéïnes plasmatiques anormales. Nous venons de voir que de telles anomalies sont souvent observées dans le syndrome de PENDRED avec test au thiocyanate négatif. Seules des

études biochimiques poussées, plasmatiques, urinaires et surtout thyroïdienne permettent de les mettre en évidence.

Le but de cette courte discussion a été de montrer la grande difficulté de certains diagnostics en matière de trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne. L'examen biochimique le plus poussé peut même n'autoriser aucune conclusion formelle dans un nombre de cas non négligeable. Cela tient surtout au fait que certaines anomalies sont loin d'avoir une autonomie indiscutable.

Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne ne sont pas exceptionnels en pathologie pédiatrique. CODACCIONI et coll. (81) considèrent que 10 % au moins des hypothyroïdies infantiles relèvent de cette étiologie.

Le Médecin, l'isotopiste et le Pédiatre doivent se familiariser avec ces affections dont les manifestations cliniques sont souvent frustes ou atypiques. En effet, les signes d'hypothyroïdies peuvent manquer. Ailleurs,il peut s'agir d'un goitre simple. Enfin, certains pièges diagnostiques sont toujours possibles comme dans l'observation suivante.

● **Observation n° 55 : M. . . Jean-Jacques, né le 25.5.50, dossier n° 1000/71**

Jean-Jacques est hospitalisé le 22 Mars 1971 dans le service pour un nodule thyroïdien apparu récemment.

L'interrogatoire apprend que cet enfant, né à terme, est porteur d'une insuffisance thyroïdienne à début précoce, déjà évidente à l'âge de 6 mois. L'opothérapie thyroïdienne est alors instituée par le Médecin traitant. On assiste à une transformation rapide de l'enfant. Le traitement est arrêté par les parents à l'âge de 6 ans. Tous les signes d'hypothyroïdie réapparaissent progressivement : arrêt de la croissance, ralentissement psychomoteur, infiltration, macroglossie.

A l'âge de 6 ans, des hématomes répétés conduisent à un bilan hématologique complet qui permet le diagnostic **d'hémophilie** (type B). Un oncle côté maternel est atteint également d'hémophilie. Il n'existe pas de dysthyroïdie évidente chez les autres membres de la famille. Les parents ne sont pas consanguins.

A l'examen, Jean-Jacques présente plusieurs anomalies :

1°/ Un aspect myxoedèmateux typique (fig. n° 18) avec faciès arrondi et infiltré, macroglossie et strabisme.

2°/ Un retard statural important puisqu'à l'âge de 10 ans 10 mois il ne mesure que 113cm (- 4 D.S.). Ce retard est de type dysharmonieux avec brachyskélie.

3°/ Un nodule thyroïdien volumineux de la taille d'une noix, bien limité, indolore, siégeant à la partie supérieure du lobe droit (fig. n° 19 et 20).

4°/ Le reste de l'examen clinique est normal. Il n'existe aucune adénopathie suspecte.

Les résultats des examens paracliniques sont alors les suivants :

- Age osseux : 6 ans, un peu supérieur à l'âge statural (5 ans 1/2). Pas de dysgénésie épiphysaire.
- Cholestérolémie : 3 g/1.
- Réflexogramme achilléen : 400 millisecondes.
- T3-Test : 20,5 % (normale de 25 à 38 %).
- T4-Test : 2 ug/100 ml (normale de 5,4 à 13).
- Facteur de thyroxine libre : 0,41 (normale entre 1,35 et 4,55).

Figure nº 18 : Faciès myxoedèmateux typique dans l'observation nº 55.

Figures nº 19 et 20 : Volumineux nodule développé aux dépens du lobe supérieur droit.

- Edude de la fixation de l'iode 131 = la courbe est abaissée avec des taux de 12,15 et 17% au bout de 1,6 et 24 heures. L'aspect est ensuite en plateau (15 et 14% à 2 et 3 jours).
- Radioiodémie protéïque un peu basse à 0,12%
- Fractionnement par la méthode de BLANQUET.
  . Fraction hormonale : 14 %
  . Fraction iodures : 72 %
  . Fraction protéïnes iodées : 12 %.
- Scintigraphie : le nodule du lobe droit est inactif et ampute une bonne partie de ce lobe.
- Recherche d'anticorps antithyroïdiens et test de transformation blastique à la thyroxine : négatifs.

L'histoire clinique de cet enfant fait évoquer le diagnostic de trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne. Cependant, les résultats de la scintigraphie orientent la discussion d'une façon différente La notion d'une hémophilie associée fait penser à la possibilité d'un kyste hématique mais la masse n'est pas ponctionnée. On décide alors de pratiquer une artériographie thyroïdienne.

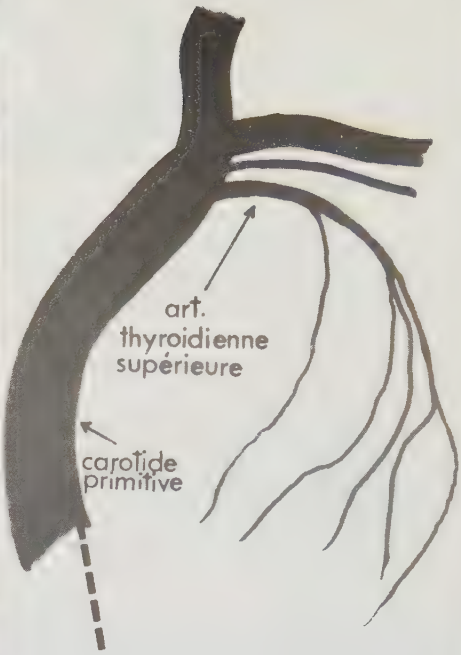
Compte rendu : Artériographie thyroïdienne droite par cathétérisme fémoral selon la méthode de SELDINGER (Dr MANELFE).

1/ Artériographie de l'artère carotide primitive droite. Par cette voie on opacifie l'artère thyroïdienne supérieure qui apparait fortement refoulée en haut et en avant, moulant le pôle supérieur et interne d'une tumeur. Il n'existe aucune image de vascularisation pathologique à partir des branches de cette artère. L'aspect même du refoulement fait évoquer le diagnostic de tumeur avasculaire probablement d'origine kystique (kyste hématique ?) (fig. n°21 et 22).

2/ Artériographie vertébrale droite. Il n'a pas été possible de cathétériser sélectivement l'artère thyroïdienne inférieure droite qui nait du tronc thyro-bicervico-scapulaire. En effet, celui-ci nait très près de l'ostium de la vertébrale droite et le cathéter n'a pu être placé de façon sélective dans l'artère thyroïdienne inférieure. On obtient cependant une assez bonne opacification de ce vaisseau qui parait légèrement hypertrophié mais ne donne pas non plus d'image de néo-vascularisation

En conclusion, il parait s'agir d'une tumeur kystique probablement hématique développée au dépens du lobe supérieur droit.

On décide alors d'intervenir pour exérèse-biopsie: Le traitement par les extraits thyroïdiens est repris à titre préopératoire (5 cg/jour). Quatre semaines plus tard l'aspect de l'enfant s'est modifié : les signes d'hypothyroïdie ont régressé (taille 117 cm, +4 cm en 4 semaines) et surtout le nodule thyroïdien a pratiquement disparu. Il persiste à la palpation un nodule minuscule dont la taille est inférieure à celle d'un petit pois. On décide de continuer l'opothérapie et de surseoir à l'intervention.



Figures nº 21 et 22 : Artériographie de l'artère carotide primitive droite : refoulement de l'artère thyroïdienne supérieure droite et de ses branches, en haut et en avant. Les vaisseaux moulent le pôle supérieur et interne d'une formation tumorale.

Conclusion : Hypothyroïdie connue, apparue à l'âge de 6 mois et traitée jusqu'à 6 ans par la thyroxine chez un enfant de 10 ans et demi présentant une hémophilie B. L'existence d'un nodule volumineux, non fixant à la scintigraphie, fait évoquer une formation tumorale. Les données paracliniques (artériographie thyroïdienne) ne sont pas en faveur d'un processus de nature maligne. L'opothérapie pré-opératoire fait régresser les signes d'hypothyroïdie et disparaitre le nodule thyroïdien.

● COMMENTAIRES.

1/ Depuis la mise au point de JOSEPH et coll. (213) il est classique de suspecter un trouble de l'hormonogénèse dans la situation clinique associant un nodule thyroïdien isolé et des signes d'hypothyroïdie. Les signes cliniques et biologiques d'insuffisance thyroïdienne patents et l'histoire clinique de cet enfant rendent ce diagnostic très probable.

2/ Les caractères scintigraphiques du nodule font discuter le diagnostic de cancer thyroïdien. La dégénérescence des goitres par trouble de l'hormonogénèse, bien que très rare, semble possible. De toute façon la notion d'un nodule froid impose l'exérèse-biopsie. Au demeurant les anomalies histologiques constatées dans les troubles de l'hormonogénèse peuvent simuler le cancer en raison des remaniements architecturaux et surtout à cause des anomalies cytologiques importantes (mitoses fréquentes, atypies nucléaires) qu'il est fréquent d'observer. Elles sont dues à l'action d'une hypersécrétion de T.S.H. endogène sur le parenchyme glandulaire. La régression clinique rapide et pratiquement totale dans notre observation parait être un argument indirect en faveur de la bénignité.

3/ La dernière particularité de cette observation est représentée par l'association d'un trouble de l'hormonogénèse et d'une hémophilie. A notre connaissance, il n'est pas fait mention de ce groupement syndromique dans la littérature.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au terme de cette brève revue, deux notions nous paraissent importantes à souligner ; elles concernent la fréquence de cette étiologie et les problèmes de diagnostic qu'elle soulève.

1º/ FRÉQUENCE

Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne sont certainement beaucoup plus fréquents qu'on ne l'admet classiquement.

La symptomatologie clinique est très réduite dans bon nombre de cas. Un apport iodé supérieur à la normale est susceptible de camoufler les symptomes de certains types physiopathologiques.

Pour toutes ces raisons, l'opinion des Auteurs Marseillais qui évaluent l'incidence de ces formes à 10%, est parfaitement fondée. Avec 5 cas sur 71 observations (7 %), notre pourcentage est un peu inférieur. Cependant nous avons la conviction que ces anomalies congénitales représentent au moins un cas sur 10 parmi les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant.

2º/ PROBLEMES DE DIAGNOSTIC

La difficulté d'exploration de ces troubles métaboliques est apparue évidente. Cela tiend à plusieurs raisons :

- L'utilisation des isotopes doit être réfléchie chez le tout jeune enfant et l'individualisation d'un type précis nécessite, le plus souvent, l'administration de doses relativement élevées.

- La difficulté de faire admettre par l'entourage l'importance d'explorations complexes, éventuellement histopathologiques, alors que la sémiologie clinique est réduite et que les troubles sont corrigés par la prise de quelques centigrammes d'extraits thyroïdiens.

- L'intrication de plusieurs anomalies peut rendre difficile le diagnostic du type exact.

Quoiqu'il en soit il n'est pas sans intérêt d'essayer de dégager un **PROTOCOLE d'EXPLORATION** qui est fonction du résultat des examens usuels (étude de la courbe de fixation de l'iode radio-actif, dosage de l'hormonémie).

Ce protocole est schématiquement le suivant :

a) ETAPE CLINIQUE

Fondamentale elle s'attache à préciser les signes et l'importance du retentissement de l'hypothyroïdie chez le propositus.

L'essentiel est d'établir la généalogie de la famille de façon précise : recherche d'une consanguinité, recherche d'autres cas familiaux d'hypothyroïdie avec ou sans goitre, mise en évidence d'une surdité éventuelle.

b) ÉTAPE ISOTOPIQUE

Elle est centrée par l'étude de la fixation du radioiode.

Les isotopes utilisés peuvent être soit l'iode 131 chez le grand enfant (emploi de doses faibles de 1 à 5 µC) soit l'association d'iode 132 et de technétium 99 qui permet d'obtenir des renseignements fonctionnels et morphologiques au moins aussi valables.

Certaines hypothèses de diagnostic peuvent alors être soulevées selon le niveau de la fixation du radioiode.

● SI LA FIXATION EST NORMALE OU ELEVEE EN PLATEAU il faut penser à un **défaut d'organification des iodures.** Le test au thiocyanate fait selon un protocole rigoureux permet d'authentifier le trouble biochimique. Le diagnostic est confirmé par l'étude des radioactivités plasmatiques et urinaires, cette dernière étant essentiellement sous forme d'iodures (figure nº 23, courbes a et b).

● SI LA FIXATION EST ÉLEVÉE AVEC ANGLE DE FUITE MARQUE, il faut penser à un **défaut de la déshalogénation des iodo-tyrosines** (figure nº 23, courbe c). On l'affirmera par l'épreuve à la D.I.T. marquée. La simplicité de cette épreuve doit être soulignée : elle ne nécessite qu'une injection intra-veineuse de D.I.T. et un recueil d'urines de 6 Heures. Elle a

donc un caractère presque ambulatoire et elle peut être réalisée sous traitement par les extraits thyroïdiens ou par l'iode.

L'étude de la radioactivité urinaire confirme le trouble enzymatique en visualisant la présence quasi exclusive d'iodotyrosines.

● SI LA FIXATION EST NORMALE OU SUPÉRIEURE A LA NORMALE, NON MODIFIÉE PAR LE THIOCYANATE, il faut penser à **l'anomalie de transformation des iodo-tyrosines en iodothyronines** d'une part ou à une **hypothyroïdie avec présence d'iodoprotéïnes anormales,** d'autre part (figure nº 23, courbes d, e et f).

Dans le premier cas, le diagnostic est affirmé par l'examen biochimique du tissu thyroïdien (accumulation d'iodotyrosines, absence d'iodothyronines.

Dans le second cas, l'étude de la radioactivité plasmatique recherche la présence d'une protéïne iodée non extractible par le butanol. L'étude biochimique confirme en général ce diagnostic.

● SI LA FIXATION EST BASSE, PRESQUE NULLE, il faut penser à un **trouble de la captation des iodures** où l'iodémie protéïque est **effondrée** (figure nº 23, courbe g).

c) ÉTAPE HISTOPATHOLOGIQUE

Dans le cas où l'exérèse d'un fragment thyroïdien serait envisagée, il faut organiser l'exploration dans le but d'obtenir le maximum de résultats. 24 Heures après la prise d'iode radioactif, en général l'iode 131, on procède à la série d'examens suivants :

. Etude histologique en microscopie optique et électronique.

. Etudes isotopiques, sanguine et urinaire, par les procédés d'analyse les plus précis (fractionnement des composés iodés, chromatographie, électrophorése, etc . . .).

. Etudes biochimiques du parenchyme thyroïdien.

. Etude enzymatique (évaluation du pouvoir de désiodation de fragment de tissu thyroïdien mis à incuber en présence d'une quantité connue de D.I.T. marquée).

. Eventuellement culture de tissu.

d) ETAPE "GÉNÉALOGIQUE"

Elle est basée sur la recherche de troubles biologiques frustes chez les collatéraux et chez les ascendants (par exemple : épreuve de surcharge à la D.I.T.).

Il va de soi que tous ces examens ne peuvent être pratiqués que par un Laboratoire hautement spécialisé. Il est indispensable de les réaliser en totalité si on prend la décision d'une exérèse-biopsie qui d'ailleurs, ne peut être que chirurgicale.

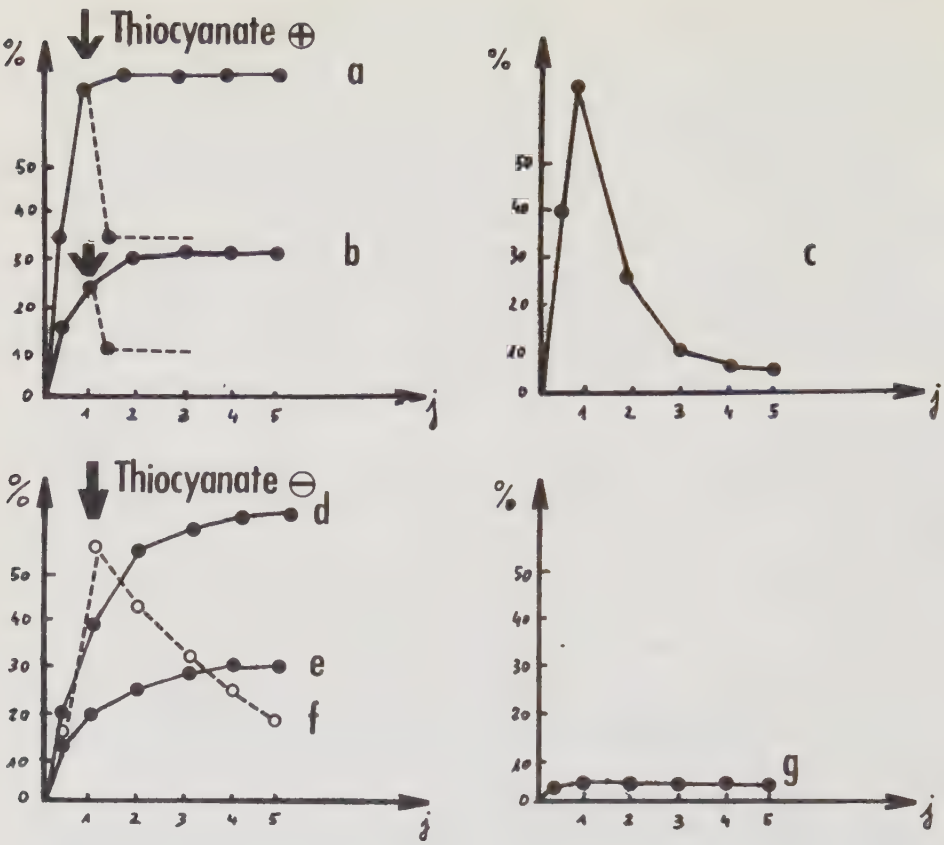


Figure no 23 : Différents aspects de la fixation du radio-iode dans les troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne. D'après CODACCIONI et JAQUET (80bis).

En définitive, il faut insister sur deux notions pratiques et théoriques essentielles :

- Sur le plan théorique, l'étude poussée de ces anomalies est susceptible de faire progresser nos connaissances physiologiques et physiopathologiques sur la biosynthèse thyroïdienne.

- Sur le plan pratique, des examens simples (épreuve au thiocyanate et test à la D.I.T. marquée), permettent d'affirmer facilement les deux types biologiques les mieux individualisés.

GÉNÉRALITÉS—HISTORIQUE

La place exacte de l'insuffisance thyréotrope au sein des hypothyroïdies infantiles est depuis longtemps discutée. Sans la nier, certains auteurs considèrent qu'elle est exceptionnelle (34, 299, 366). Elle parait plus fréquente à d'autres (70, 199, 205, 335, 336). Certes, le déficit isolé en hormone thyréotrope représente une éventualité rare. En effet SHUMAN (387) et LOHRENZ (255) n'en ont rapporté que quelques cas. En fait ces divergences viennent surtout de la confusion qui existe sur la définition même des hypothyroïdies par atteinte haute, hypothalamo-hypophysaire.

Il parait en effet légitime de grouper sous ce terme plusieurs entités. Elles sont au nombre de trois :

- L'insuffisance thyroïdienne secondaire à un déficit isolé de la commande hypothalamo-hypophysaire.

- Les déficits thyréotropes associées à une ou plusieurs carences stimuliniques, pouvant réaliser au maximum le tableau d'un hypopituitarisme global.

- Enfin le cadre du myxoedème d'origine cérébrale des encèphalopathies qui constitue certes un groupe très particulier mais dont l'autonomie n'est pas discutable.

L'histoire de ces hypothyroïdies qui a toujours suscité beaucoup d'intérêt est jalonnée par les noms et les travaux d'auteurs prestigieux. Le mérite de QUERIDO et STANBURY (329) est grand d'avoir proposé et codifié l'épreuve diagnostique qui a permis jusqu'à nos jours de faire la différence entre les hypothyroïdies primitives et le myxoedème hypophysaire. Les noms de HERLANT et de GUILLEMIN s'attachent aussi à cet aspect de la pathologie ante-hypophysaire. Plus récemment deux progrès majeurs ont été réalisés. C'est d'une part la mise au point des méthodes de dosage radio-immunologique permettant d'affirmer la réalité du déficit thyréotrope et son caractère isolé ou associé à d'éventuelles carences stimuliniques. C'est d'autre part l'isolement et la synthèse du T.R.F. (thyrotrophin-releasinf-factor) dont l'utilisation permettra de combler une lacune importante dans l'exploration de l'axe thyréotrope.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La notion aujourd'hui classique du contrôle hypothalamique de la sécrétion hypophysaire est en fait relativement récente. Evoquée il y a une vingtaine d'années, cette hypothèse n'a trouvé confirmation que très récemment grâce à la découverte des releasing-factors et à la mise au point de la théorie neurosécrétoire. Comme pour la plupart des autres glandes endocrines, le rôle de l'hypothalamus apparait majeur dans la régulation de l'activité thyroïdienne. En pratique il faut donc replacer chaque cas clinique dans le cadre du COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROIDIEN.

1/ HYPOTHALAMUS

Il existe dans l'hypothalamus des amas de cellules neurosécrétrices qui ont une véritable autonomie tant sur le plan anatomique que physiologique. En utilisant différentes techniques, plusieurs auteurs ont pu localiser approximativement la zone hypothalamique qui correspond à la fonction thyroïdienne. GREER (152, 153, 154) a effectué des lésions bilatérales et localisées au niveau de la tige optique, de l'infundibulum et de la partie caudale du noyau ventro-médian chez des rats qui recevaient un antithyroïdien de synthèse, le propylthio-uracile, dans le but d'augmenter la sécrétion de T.S.H. Les animaux qui avaient subi ces lésions ne manifestaient pas les signes d'une décharge de T.S.H. par l'hypophyse : pas de goitre, aucun signe d'hyperplasie thyroïdienne, histologie antèhypophysaire normale. Il fallait donc que l'intégrité d'une partie de l'hypothalamus soit conservée et que la continuité entre l'hypothalamus et l'hypophyse soit respectée pour que le métabolisme thyroïdien puisse se faire correctement. GREER et ERWIN (154) ont localisé plus exactement cette zone de l'hypothalamus qui correspond à la partie la plus antérieure de l'éminence médiane ou "aire de GREER". D'autres travaux à base de lésions très localisées (SZENTAGOTHAI, 419), de stimulations et d'irradiations, ont confirmé les résultats de GREER (cité par BLANQUET et coll., 40).

2/ THYROTROPHIN-RELEASING-FACTOR

Comme pour les autres hormones ante-hypophysaires, l'existence d'un facteur hypothalamique exerçant une activité excitatrice sur l'hypophyse est bien démontrée. Le T.R.F. a été isolé à partir de l'hypothalamus de certains animaux par SCHALLY et coll. chez le porc et par GUILLEMIN et coll. chez les ovins. Il a pu être identifié à la L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamide par BURGUS et coll. Plusieurs équipes en ont réalisé très récemment la synthèse par différentes méthodes (SCHALLY et coll., BAUGH et coll., RIVAILLE et MILHAUD. . . etc. . .).

3/ SYSTEME PORTE HYPOTHALAMO-ANTEHYPOPHYSAIRE

Sa morphologique, bien connue, est la même chez tous les mammifères avec un premier réseau de capillaire hypothalamiques ramifié autour des noyaux. Ces capillaires donnent ensuite naissance à des vaisseaux qui descendent le long de la tige pituitaire pour se résoudre en de nouveaux

capillaires autour des cellules de l'ante-hypophyse, constituant un second plexus vasculaire.

Le système diencéphalo-neurohypophysaire de l'antehypophyse comprend trois étages :

a) L'étage nerveux réalise l'intégration des informations destinées à l'hypophyse et venues de régions diverses (cortex, zone réticulée, mésencéphale, rhinencéphale, bulbe et moëlle). Ces informations sont intégrées au niveau des noyaux et traduites sous forme de neuro-sécrétats.

b) AMAS CELLULAIRES dotés d'une fonction neurosécrétoire élaborent les releasing-factors qui transitent le long des cylindraxes du tractus diencéphalo-hypophysaire.

c) A LA TERMINAISON DE CES FIBRES NERVEUSES SE SITUE LE PLEXUS PRIMAIRE PORTE-HYPOPHYSAIRE où sont réalisées des synapses neuro-vasculaires. Elles livrent le passage aux releasing-factors vers l'antehypophyse. Ce transit est influencé par des médiateurs chimiques. Il existe en effet des terminaisons à dopamine, à noradrénaline, à sérotonine qui interviennent de manière spécifique sur le passage de chaque R.F.

4/ ANTE-HYPOPHYSE

Le T.R.F. exerce une action facilitatrice sur la libération de thyreostimuline par les cellules delta thyréotropes, comme l'ont montré différents travaux expérimentaux (SHIBUSAWA cité par BLANQUET et coll., 40). L'augmentation du taux de la T.S.H. mesurée par la méthode radio-immunologique après administration de T.R.F. a confirmé les conclusions des travaux expérimentaux et cliniques antérieurs (165, 210, 211).

La T.S.H. agit sur la plupart des étapes du métabolisme de l'iode. Elle favorise la captation de l'iodure et toutes les étapes du métabolisme intra-thyroïdien de l'iode. Elle a une action positive sur la synthèse de la thyroglobuline. Par ailleurs, elle augmente les activités enzymatiques qui président à la protéolyse de la thyroglobuline (libération hormonale) et qui régissent le recyclage de l'iode (déshalogénases).

Ces notions sommaires étant résumées, il est possible d'établir un SCHEMA de l'AXE THYREOTROPE qui constitue un ensemble de relais où le complexe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle essentiel (fg. n°24)

Le T.R.F. est libéré au niveau de la partie antérieure de l'éminence médiane. Il est transporté par le système diencéphalo-neuro-hypophysaire aux cellules delta thyréotropes.

La libération de T.R.F. est déclenchée par des récepteurs hypothalamiques sensibles à plusieurs stimuli :

- Le taux des hormones thyroïdiennes circulantes selon le mécanisme du "feed back externe" ou feed back à circuit long".

- La sécrétion de T.S.H. qui agit sur l'hypothalamus selon une contre-réaction qualifiée de "feed back interne" ou à "circuit court".

- Les influences provenant des centres supérieurs, en particulier corticaux (stress, influences psychiques, rythmes circadiens).

Il existerait également un "feed back à circuit très long", de nature variable, activatrice ou inhibitrice selon les circonstances, entre le taux des hormones circulantes et les autres supérieurs par analogie avec ce qui a pu être établi pour les hormones glucocorticoïdes. Enfin DECOURT et coll. (in 40) ont établi l'existence d'un feed back intra-thyroïdien qualifié de "feed-back by-pass" résidant dans un effet inhibiteur de la T4 et de la T3 sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes.

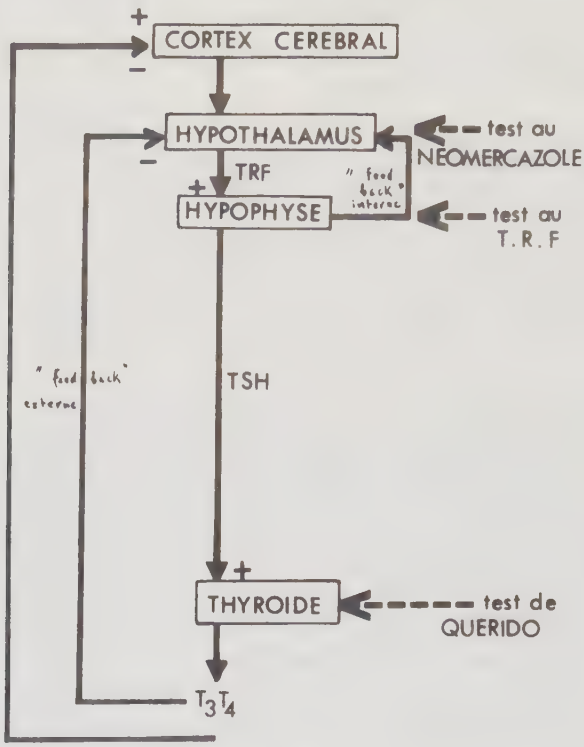


Figure nº 24 : L'axe thyréotrope ; ses différents étages avec les points d'impact de quelques tests d'exploration.

D'après tout ce qui précède on voit la possibilité d'une exploration des différents étages de l'axe thyréotrope par analogie avec l'axe corticotrope :

. L'étage supérieur pourrait être exploré par différentes épreuves génératrices de "stress".

. L'étage hypothalamique est exploré par le test au T.R.F.

. Enfin l'étage thyroïdien est étudié par le test de QUERIDO

EXPLORATION DE L'AXE THYREOTROPE

Les modalités d'exploration de l'axe thyréotrope découlent des notions envisagées plus haut. Cette exploration est basée sur les dosages statiques, sur des tests de stimulation et sur des épreuves de freinage. En ce qui concerne les hypothyroïdies d'origine haute, les tests de freinage n'ont pas grand intérêt.

Nous envisagerons successivement les deux échelons de cette exploration. Ils sont :

- L'un thyroïdien, étudié par le test de QUERIDO.

- L'autre hypophysaire apprécié sur le plan statique, par le dosage de la T.S.H. et sur le plan dynamique, par l'évaluation des réserves thyréotropes en réponse à des incitations endogènes (stimulation par les antithyroïdiens de synthèse) ou exogènes (stimulation par le T.R.F.).

1/ ETAGE THYROIDIEN : LE TEST DE STIMULATION THYREOTROPE OU TEST DE QUERIDO (329).

a) PRINCIPE

Les constatations expérimentales faites chez l'animal après l'injection de T.S.H. ont été appliquées à la clinique humaine par QUERIDO et STANBURY en 1950. L'injection d'hormone thyréotrope permet de relever les taux de fixation abaisses des individus atteints d'insuffisance thyroïdienne d'origine haute. La réponse est négative chez les sujets qui présentent une insuffisance thyroïdienne d'origine peripherique.

b) TECHNIQUE

Nous exposerons le test de QUERIDO classique basé sur l'étude de la fixation de l'iode 131 avant et après T.S.H. Puis nous envisagerons les variantes décrites.

Différents protocoles ont été publiés. La technique que nous utilisons consiste en l'injection intra-musculaire quotidienne de 100 Unités HEYL-LAQUEUR sur une période de 5 jours. D'autres auteurs utilisent des tests prolongés de 6 jours (GUINET 160, 162) ou de 7 jours (RAPPAPORT, 336). Ils n'ont pas d'avantage particulier sur le test de 5 jours qui permet de réaliser en moins d'une semaine une stimulation suffisante.

D'autres techniques ont été décrites; l'épreuve sur trois jours préconisée par QUERIDO et STANBURY, PERLOFF et LEVY (cités par FORE et WYNN, 131) et par TAUTON et coll. (420), ne provoque pas une stimulation suffisante pour GUINET (162). L'injection d'une dose unique de 10 Unités U.S.P. de T.S.H. Armour est suffisante pour FORE et WYNN (131). Ces auteurs se basent essentiellement sur les travaux expérimentaux et cliniques de STANLEY et ASTWOOD d'une part et de EINHORN d'autre

part. STANLEY et ASTWOOD (cités par FORE et WYNN, 131) notent que la fixation de l'iode 131 par la thyroïde commence à se manifester aux 8-14ème heure et que le maximum se situe 1 à 2 jours après l'injection de T.S.H. chez le sujet normal. EINHORM (cité par FORE, 131) observe un début d'augmentation de la fixation à la 8ème heure, effet qui commence à décliner après la 24ème heure après une dose de 0,025 U.S.P. par kg. La fixation n'est pas plus élevée après l'injection de doses plus fortes. La critique essentielle que l'on peut faire aux épreuves courtes est que l'insuffisance éventuelle de la stimulation thyroïdienne ne permet pas de tenir compte d'un résultat négatif sans discussion. L'un des arguments de FORE et WYNN (131) est que le test de Querido évalue la captation et la synthèse hormonale de l'iode apporté "de novo". Pour eux, le principe du test est fondamentalement différent du principe du test de Thorn où les phénomènes biologiques étudiés nécessitent une exploration prolongée. A l'argument de FORE on peut objecter que l'administration prolongée de T.S.H. semble logiquement nécessaire pour stimuler une glande mise au repos par une sécrétion hypophysaire insuffisante.

c) RÉSULTATS

Chez l'individu normal l'élévation de la fixation "s'inscrit dans la gamme d'une variation qui va du simple au double pour les différents points cotés" (GUINET, 162).

En valeur relative l'augmentation varie entre 50 et 100 % du chiffre initial.

Chez l'individu atteint d'insuffisance thyroïdienne primitive on n'assiste à aucune variation significative, GREENBERG (cité par GUINET, 162) note une variation moyenne de 1,1 % avec un maximum de 6 %.

Dans l'hypothyroïdie d'origine haute la courbe de fixation est relevée dans les proportions qui varient en fonction de l'étiologie.

Cependant le test de Querido peut donner des réponses faussement positives ou faussement négatives dans certaines circonstances :

- **Réponses faussement positives.** Certains sujets euthyroïdiens ont une fixation initialement basse dûe le plus souvent à une saturation iodée médicamenteuse ou alimentaire. L'injection de T.S.H. détermine chez eux une élévation très importante de la fixation du radioiode. Elle ne doit pas conduire au diagnostic d'insuffisance thyroïdienne d'origine haute cela d'autant que ce type de réponse peut être retrouvé à des examens ultérieurs si la saturation est de longue durée ou permanente. La mesure du P.B.I. avant toute épreuve de fixation de l'iode radioactif permet de détecter une éventuelle saturation iodée.

- **Réponses faussement négatives.** C'est le groupe des "thyroïdes à faible réserve" (LEVY, 245) où la fixation du radioiode et le P.B.I., initialement normaux, ne s'élèvent pas ou très peu après T.S.H. On pense que le tissu thyroïdien, fonctionnant au maximum de ses possibilités, n'est pas capable d'un "effort métabolique" supplémentaire. Une telle situation est

observée après une thyroïdectomie subtotale, dans certaines thyroïdites subaiguës évoluant depuis longtemps et dans les thyroïdites chroniques.

- Enfin, citons le diagnostic absolument exceptionnel d'absence de réponse à la T.S.H. dont il existe seulement 2 observations publiées à notre connaissance (STANBURY et coll. - 407, JOB et coll. - 206).

Ces difficultés d'interprétation ont alors suscité des essais de codification du test de Querido.

d) CRITERES DE POSITIVITÉ. Ils sont difficiles à formuler pour diverses raisons parmi lesquelles les variations générales et individuelles de la fixation de l'iode radioactif sont les plus importantes (cf. 1ère partie).

TUBIANA et VALLEE dans la thèse de CRACOSKY (92) ont proposé comme unique critère la valeur du taux de fixation à la sixième heure. Cet auteur distingue trois groupes :

- Les sujets normaux où la fixation passe de 20,8 à 33,5 % (+ 12,7 %)

- Les hypothyroïdies d'origine haute où elle s'élève de 10,7 à 35,5 % (+ 24,7 %).

- Enfin les myxoedèmes congénitaux où le taux initial est de 8,4 % alors que le chiffre après T.S.H. n'est que de 7,7 % (+ 0,7 %).

D'après CRACOSKY (92) l'insuffisance hypophysaire est très probable si la fixation à la 6ème heure est inférieure à 15 % et si elle devient supérieure à 22 % sous T.S.H. Par ailleurs le pourcentage d'élévation minimum exigé n'est que de 7 % (en valeur absolue) soit 46 % (en valeur relative). Il est donc indispensable d'ajouter des critères supplémentaires :

- Fixation maximum initiale au dessous de 20 - 25 % car la fixation n'est pas toujours effondrée dans le myxoedème d'origine hypophysaire.

- Et surtout pourcentage d'augmentation du taux maximum supérieur ou égal à 100 % par rapport aux valeurs avant T.S.H.

e) VARIANTES DU TEST DE QUERIDO

Les incertitudes du test dans certains cas et le caractère assez arbitraire des critères de positivité ont conduit à proposer des variantes du test de QUERIDO :

- L'utilisation de l'iode 132 et d'une technique de stimulation par injection de 200 U. de T.S.H. par jour permet de ramener la durée du test à trois jours tout en donnant des renseignements aussi précis que le test classique (GUINET, PEYRIN et BRIERE, 161).

- Le contrôle de l'efficacité de la stimulation par la mesure du P.B.I. 127 permet de compléter utilement le test de QUERIDO classique en appréciant la sécrétion hormonale (162, 336).

- L'étude des composés iodés du sérum donne une meilleure idée de la sécrétion hormonale après T.S.H. (MORNEX et coll., 288).

2/ ETAGE HYPOPHYSAIRE

L'exploration de l'étage antehypophysaire fait appel à différentes méthodes :

- Le dosage des stimulines hypophysaires
- Les tests de stimulation endogènes ou exogènes.

a) ETUDE STATIQUE

Elle est représentée par la mesure du taux plasmatique de l'hormone thyréotrope qui peut se faire par deux méthodes.

- LA MÉTHODE BIOLOGIQUE consiste à mesurer la radioactivité plasmatique de souris ayant reçu une injection d'iode radioactif, deux heures et quatre heures après l'injection du plasma à doser. On compara les effets du plasma à doser avec ceux d'un étalon T.S.H. (MAC KENZIE, 261).

- LA MÉTHODE RADIO-IMMUNOLOGIQUE constitue une méthode beaucoup plus spécifique mais elle pose actuellement certains problèmes techniques de mise au point (KETELSLEGERS, 221). ODELL, WILBER et UTIGER (306) ont montré qu'il n'y avait guère de moyens permettant de stimuler la sécrétion de T.S.H. par opposition avec l'H.G.H. pour laquelle il existe de nombreuses épreuves de stimulation. En effet la perfusion d'arginine, l'injection de vasopressine, l'administration de pyrogènes ne déterminent aucune variation du taux de T.S.H. Il en est de même de l'exposition au froid et de différents stress, en particulier l'hypoglycémie post-insulinique (221, 306). Par contre la T3 (UTIGER, in 221) et l'administration d'antithyroïdiens comme le méthimazol (ODELL, 306) peuvent entrainer une élévation du taux de T.S.H., élévation à vrai dire très inconstante. Enfin, il n'existe aucune variation nycthémérale.

ODELL et coll. (306) ont dosé la T.S.H. chez l'individu normal et dans les différentes dysthyroïdies. Chez le sujet normal le taux est généralement inférieur à 10 µ. U/ml.

Dans l'insuffisance thyroïdienne par atteinte primitive de la glande thyroïde les taux varient entre 9 et 480 µU/ml, en règle générale beaucoup plus élevés que les taux normaux. La grande dispersion des résultats est fonction de l'étiologie. Selon que la sécrétion thyroïdienne est diminuée ou abolie le taux de T.S.H. sera modérément élevé ou très élevé par le jeu du feed-back externe. Ces taux reviennent à la normale à mesure que l'équilibration thérapeutique est assurée.

Dans l'insuffisance thyroïdienne d'origine haute, les dosages de la T.S.H. n'ont pas été encore rapportés à notre connaissance. Comme pour la méthode biologique de MAC KENZIE, il est probable que les activités thyréotropes basses ne peuvent être détectées. C'est dire tout l'intérêt qui s'attache à la mise au point du test au T.R.F.

b) ETUDE DYNAMIQUE. Elle fait intervenir des épreuves de stimulation, endogènes ou exogènes, et des épreuves de freinage (test de WERNER). Celui-ci n'a guère d'indication dans le sujet qui nous occupe.

- FREINAGE PAR LA TRI-IODOTHYRONINE (TEST DE WERNER).

Le test de WERNER se traduit chez l'individu normal par une chute de la fixation de l'iode 131 (moins de 20 % pour WERNER, abaissement relatif supérieur à 25 % pour GILBER-DREYFUS). La positivité du test suppose l'intégrité de l'ante-hypophyse. PAZIANOS (cité par GUINET - 162, et par RAPPAPORT - 335) n'a pas observé de réponse antehypophysaire avec ce test chez les malades hypophysectomisés. L'épreuve peut être théoriquement indiquée si on pense à une hypothyroïdie d'origine haute. Cependant l'appréciation d'une réponse peut être difficile lorsque la fixation est initialement basse.

- STIMULATION ENDOGENE : TEST AU NÉOMERCAZOLE DE STUDER, WYSS et JFF (412).

Par analogie avec le test à la métopirone, STUDER et coll. ont proposé en 1961 une épreuve faisant intervenir le feed-back externe. L'administration d'un antithyroïdien, le néomercazole ou carbimazole, fait chuter le taux plasmatique des hormones thyroïdiennes et incite les récepteurs hypothalamiques. En réponse, on observe une augmentation de la fixation de l'iode 131, dûe à une hypersécrétion de T.S.H. si le couple hypothalamo-hypophysaire est intact.

Ces travaux ont été repris en France par LINQUETTE et BRICAIRE (cités par GUINET, 160, 162) et paraissaient avoir un intérêt certain dans le diagnostic des hypothyroïdies d'origine haute. Elles se caractérisent par l'absence d'élévation de la fixation du radioiode en réponse à l'antithyroïdien. Le dosage radio-immunologique de la T.S.H. devrait inciter à re-utiliser cette épreuve bien que WILBER et ODELL (1965 - 447) n'aient pas observé d'augmentation significative du taux sérique de la T.S.H., mesuré par méthode radio-immunologique après administration de tapazole.

- STIMULATION EXOGENE

. TEST A LA POST-HYPOPHYSE

GILBERT-DREYFUS et coll. (115) ont pensé pouvoir démembrer le cadre des hypothyroïdies d'origine haute grâce à un test de stimulation ante-hypophysaire par les extraits post-hypophysaires.

Dans leur ouvrage sur les "Relations Hypothalamus-Thyroïde", BLANQUET, CROIZET, MEYNIEL et MOURA (40) rapportent l'histoire de ce test dont DUBREUIL et MARTINI, puis surtout MARTINI et coll. ont été les instigateurs (tous cités par BLANQUET et coll. (40). BLANQUET pense à une action T.R.F. - like des extraits post-hypophysaires. Comme GILBERT-DREYFUS chez l'homme, il observe une réponse thyroïdienne nette chez l'animal mais il souligne la discordance des résultats publiés dans la littérature.

Quoiqu'il en soit, ce test permet à GILBERT-DREYFUS de proposer un démembrement entre :

- D'une part, l'insuffisance anté-hypophysaire ne réagissant pas à la post-hypophyse.

- D'autre part, l'insuffisance hypothalamique où la réponse ante-hypophysaire est conservée.

HARTER cité par GUINET (162) a confirmé la valeur de ces tests dans certains cas. Cependant les résultats lui paraissent inconstants et difficiles à faire entrer dans des classifications strictes.

. AUTRES EPREUVES

D'autres épreuves (test à l'insuline, test aux pyrogènes) ont pu être utilisées mais les résultats qu'elles ont donné, en pratique pédiatrique, sont trop inconstants. Une place spéciale doit cependant être faite au test à l'insuline qui a été étudié et mis au point par SENDRAIL et BLUM au cours d'une longue série de travaux. Ces auteurs ont vérifié l'effet de thyréo-stimulation post-insulinique chez l'animal d'expérience et chez l'homme (372 373). Ils ont observé chez l'homme dans les conditions physiologiques, une hypercaptation de l'iode 131 (élévation significative chez 9 sujets sur 11) et augmentation du P.B.I. mesuré à la 4ème, 6ème et 24ème heure (élévation du P.B.I. chez 7 sujets sur 11). Pour ces auteurs le mécanisme de la "stimulation hypophyso-thyroïdienne post-insulinique" est dûe essentiellement à l'action de l'hypoglycémie sur les centres glyco-régulateurs de l'hypothalamus antérieur et aussi à une hyper-adrénalinémie secondaire.

- STIMULATION ENDOGENE : TEST AU T.R.F.

La synthèse du T.R.F. permet d'espérer le démembrement des hypothyroïdies d'origine haute envisagé par GILBERT-DREYFUS.

HALL, AMOS, GARRY et BUXTON (165) ont publié récemment les premiers résultats de l'administration intra-veineuse du T.R.F. chez l'individu normal. L'augmentation du taux de la T.S.H. sérique est déjà décelable 5 minutes après l'injection de T.R.F., atteint son maximum au bout de 15 à 30 minutes et diminue au cours des deux heures suivantes. La réponse est fonction de la dose de T.R.F. injectée.

Dès lors, l'absence d'élévation de la T.S.H. en réponse à l'injection de T.R.F. permettrait d'affirmer l'hypothyroïdie d'origine haute et de distinguer d'une part, les insuffisances pituitaires et d'autre part, les insuffisances anté-hypophysaires.

OBSERVATIONS

Nous rapportons 11 observations d'insuffisance thyroïdienne d'origine haute. Dans chaque cas nous avons recherché l'association à une autre carence stimulinique. Chez 6 malades, l'hormone de croissance a été dosée par la méthode radio-immunologique (Laboratoire de la Clinique Médicale Infantile et de Puériculture, Professeur R. SOREL). Chez 5 autres malades, l'hypothyroïdie par défaut de la commande centrale était évidente pour des raisons diverses. Le déficit corticotrope a été recherché par les épreuves statiques et dynamiques (test à la métopirone, test à la lysine 8 vasopressine, hypoglycémie insulinique).

Dans un premier temps nous exposerons nos 11 observations dans le détail. Ensuite nous envisagerons quelques commentaires en comparant nos résultats à ceux d'autres auteurs.

Aucune de ces 11 observations ne correspond au cadre des hypothyroïdies d'origine haute par encéphalopathie. C'est volontairement que les observations de ce type ne sont pas incluses dans notre série. Leurs caractéristiques principales seront cependant envisagées lors de la discussion.

● **Observation no 57 : C. . . Marie-Dominique, née le 20.2.64, (dossier no 1225/69).**

Marie-Dominique est hospitalisée à l'âge de 16 ans pour une symptomatologie polymorphe (crampes musculaires, enraidissement des extrêmités, dysesthésies) qui faisait penser à une tétanie chronique constitutionnelle.

Jusqu'à l'âge de 9 ans l'enfant avait eu un développement correct. A partir de 9 - 10 ans sont apparus successivement :

- Une cassure de la courbe staturale avec constitution progressive d'un retard important.
- Des signes évoquant une hypothyroïdie : chute des cheveux et des sourcils, frilosité, ralentissement de l'activité physique.

- Des troubles des règles, survenues normalement à l'âge de 15 ans et très irrégulières depuis cette époque.

L'examen clinique met en évidence un retard statural très net (taille 145 cm, - 2,5 D.S.) de type harmonieux (I/S - 2 %). Il existe de petits signes d'hypothyroïdie : troubles des phanères et peau sèche. Il n'y a pas d'infiltration évidente. Le faciès est très discrètement bouffi. Le teint est jaunâtre. Le reste de l'examen clinique est négatif mis à part les signes habituels de spasmophilie.

Les examens paracliniques confirment rapidement le diagnostic d'hypothyroïdie.

- Cholestérol : 2 g/l.
- Réflexogramme allongé à 400 millisecondes.
- Age osseux normal (15 ans)
- Absence de dysgénésie épiphysaire.
- P.B.I. abaissé à 3 gammas/100 ml.

- Fixation de l'iode 131. Le taux de fixation est très bas et la courbe très lentement ascendante. Les valeurs suivantes (0 %, 5 %, 10 %, 12 %, 10 % et 10 %) sont observées aux 1ère, 6ème, 24ème, 48ème heure, 3ème et 4ème jour. La scintigraphie met en évidence une glande thyroïde en place normale.

- Radioactivité plasmatique nulle : fractions iodées non appréciables.
- Recherche d'anticorps antithyroïdiens négative.
- Q.I. : strictement normal (105).

Le diagnostic d'hypothyroïdie avec glande en place est alors porté et le traitement est entrepris. L'enfant est revue à plusieurs reprises :

- 20 Mars 1970 (16 ans 1 mois) : amélioration très nette avec diminution de l'apathie mais persistance du retard statural (146 cm, - 2,5 D.S.).

- 3 Novembre 1970 (16 ans 8 mois) : équilibration correcte sur le plan de l'hypothyroïdie mais troubles psychologiques persistants en rapport l'état spasmophile. Le retard statural a tendance à s'aggraver (taille 147 cm, - 3 D.S.). L'âge osseux est à 16 ans 1/2 mais les cartilages de conjugaison sont pratiquement soudés. Il existe une aménorrhée depuis 4 mois 1/2.

L'enfant est hospitalisée une deuxième fois au début de l'année 1971. L'aggravation du retard statural sous opothérapie thyroïdienne substitutive fait rechercher une insuffisance antéhypophysaire portant sur les axes thyréotropes et somatotropes.

- L'examen clinique objective toujours quelques signes d'hypothyroïdie avec essentiellement des troubles des phanères et une peau un peu sèche. La taille est de 148 cm (- 2,6 D.S.).

- L'exploration endocrinienne est alors la suivante :

. AXE THYREOTROPE

Le test de QUERIDO est fortement positif. La fixation à la 6ème heure est de 42 % (+ 37%) et le taux maximum est de 46, 5 % à la 24 Heures (+ 34, 5 % soit + 290 %). La radioiodémie qui était nulle auparavant augmente considérablement (2,29 %). Enfin la fraction hormonale est de 43% (méthode des résines). Les valeurs du T3-test, du T4-test et du facteur de thyroxine libre se situent dans la zone euthyroïdienne après l'administration de T.S.H

. AXE CORTICOTROPE

- 17 céto : 3,7 mg/24h.
- 17 O.H. : 1 mg/24 h.
- Test à la métopirone : réponse insuffisante puisque le taux des 17 OH passe de 1 à 2,4 puis 1,3 mg/24h.
- Test à la lysine 8 vaso-pressine : la cortisolémie de base est à 14 gammas et atteint 43 et 38 gammas à 30 et 60 minutes (+ 23 gammas par rapport au taux de base : réponse positive).

. AXE SOMATOTROPE

Le taux de l'H.G.H. a été mesuré après épreuve de stimulation à l'insuline* et à l'arginine*.

Sous insuline, les taux sont de 12 - 9 - 7 - 5,1 - 6,3 et 7,5 nanogrammes/ml.
Sous arginine, les taux sont de 21,6 - 13,8 - 11,6 - 19,8 - 5,2 et 10 ng/ml.

AXE GONADOTROPE

- F.S.H. compris entre 5 et 10 U. souris.

La recherche d'une étiologie ne s'est pas montrée concluante. Il n'existe aucun signe clinique, radiologique et ophtalomologique d'hypertension crânienne. La selle turcique est plate et les clinoïdes postérieures sont courtes. La campimétrie fait soupçonner une hémianopsie inférieure nasale mais cet aspect n'est pas confirmé par un examen ultérieur.

CONCLUSION. Insuffisance thyroïdienne d'origine haute. L'intégrité de l'axe corticotrope parait certaine devant les résultats très positifs des tests à l'insuline et à la lysine 8 vaso-pressine. Les tests à l'insuline et à l'arginine sont en faveur de l'intégrité de l'axe somatotrope. Il ne semble pas exister d'atteinte majeure de l'axe gonadotrope. En somme : déficit thyréotrope isolé ou très prédominant.

● **Observation no 58 : de R. . . . Brigitte, Née le 26.4.54, (dossier no 1202/68).**

Brigitte est la troisième d'une fratrie de 4 enfants. Elle est née au terme d'une grossesse normale : taille 54 cm, poids 4 kg, notion d'une cyanose néo-natale de courte durée sans signes évidents de souffrance néo-natale.

Le développement psychomoteur et la croissance staturo-pondérale ont été strictement normaux jusqu'à l'âge de 9 ans. A noter cependant un rendement scolaire de tout temps insuffisant.

En 1964, à l'âge de 10 ans, l'enfant présente une anorexie très importante responsable d'un amaigrissement rapide. Elle est hospitalisée de Décembre 1965 à Février 1966 au C.H.U. de Bordeaux où les examens pratiqués sont en faveur d'une anorexie mentale. Un séjour climatique n'apporte pas l'amélioration escomptée.

En 1967, elle est traitée dans une Clinique de PAU par un traitement hormonal (nature exacte ?) qui n'apporte aucune amélioration

L'enfant est admise dans le Service le 18.12.68. Elle est âgée de 14 ans et demi. L'aspect cachectique frappe d'emblée l'attention : amaigrissement impressionnant, disparition presque complète du tissu adipeux sous-cutané. Le retard statural est notable (148 cm, - 1,4 D.S.). Le retard pondéral est majeur (22 kg 800, - 2,5 D.S.) par rapport à l'âge statural. Le reste de l'examen est négatif en dehors d'une peau sèche et blafarde donnant un aspect vieillot au visage de l'enfant. La T.A. est à 10/6. Il n'existe aucune cause viscérale pouvant expliquer ce tableau. Enfin les caractères sexuels secondaires ne sont pas développés (S.O., P.1).

---

* Sous stimulation à l'insuline, les taux d'H.G.H. sont mesurés aux temps - 30, 0, 20, 40, 60 et 90 Minutes.

* Sous stimulation au chlorhydrate d'arginine, les mesures sont effectuées aux temps - 30, 0, fin de la perfusion, 30, 60 et 90 minutes.

L'exploration paraclinique est orientée rapidement vers un déficit antéhypophysaire où domine l'insuffisance thyréotrope :

- AXE THYRÉOTROPE

. Cholestérol : 3 g/1.
. Lipides : 11 g/1.
. Age osseux : 12 ans (égal à l'âge statural).
. Absence de dysgénésie épiphysaire.
. Réflexogramme achilléen : 380 millisecondes (allongé).
. Test de Hamolsky : 0,18 % (témoin : 0,22 %).
. Métabolisme basal sous nembutal : - 14 %
. Traçage à l'iode 131 (6.12.68). La fixation est basse inférieure à 15 % à la 6ème heure. Les valeurs suivantes sont observées : 0 %, 5 %, 20 %, 21 %, 21 % et 20 % respectivement au bout de 1 h., 6 h., 24 h., 48 h., 3 et 4 jours. La radioiodémie protéïque est pratiquement nulle.

. Méthode de résines : fraction hormonale (10 %), fraction iodures (90 %) et fraction protéïnes iodées (0 %).

. Test de QUERIDO (14.1.69). Le test peut être considéré comme positif : 0 %, 11 %, 29 %, 30 %, 31 %, et 30 % au bout de 1 h., 6 h., 24 h., 48 h., 3 et 4 jours. Le relèvement par rapport au taux de fixation maximum est de 10 % (+ 50 %). Parallèlement la radioiodémie passe sous T.S.H.) 0,19 %.

- AXE CORTICOTROPE

Sur le plan statique :

. 17 céto : 1,9 mg/24 h.
. 17 O.H. : 1,2 mg/24 h
. Tendance à l'hypoglycémie (0,66, 0,70 g/1 .)
. Poche d'hypoglycémie prolongée à l'hypoglycémie par voie veineuse : glycémie de base (0,85 g/1.), flèche d'hyperglycémie (2 g/1. à 10 minutes) et poche d'hypoglycémie prolongée durant de la 40ème à la 180ème minute. Il existe également une opsiurie marquée et un syndrome de perte de sel sans modification notable de la natrémie.

Du point de vue dynamique :

. Test au synacthène : taux de base (35 gammas) et élévation à 62 gammas (+ 80 %).
. Test à la métopirone : les 17 O.H. passent de 2,6 à 9,2 mg/24h. (+ 250 %).
. Test à la lysine 8 vaso-pressine : taux de base (28 gammas) et élévation à 37 gammas à 30 minutes (+ 9 gammas, + 31 %). Il s'agit d'une réponse très faible.

- EXPLORATION GÉNITALE

. F.S.H. : inférieur à 4 unités
. Folliculine : 1 gamma
. prégnandiol : 1,5 mg/24 h.

La recherche d'une étiologie s'est avérée négative. Les examens suivants (fond de l'oeil, clichés du crâne et de la selle turcique, électroencéphalogramme, encéphalographie gazeuse) ont donné des résultats normaux. Le dosage de l'hormone de croissance n'a pas été pratiqué dans cette observation.

Le traitement a consisté en une opothérapie thyroïdienne associée à l'hydrocortisone, à la fludrocortisone et à une supplémentation saline. Avec un recul de plus de deux ans on peut considérer les résultats comme assez satisfaisants. Sur le plan thyroïdien l'enfant est correctement équilibrée par 3 comprimés de Trithyrone. Le retard statural qui s'est progressivement majoré reste important (taille 146 cm, - 3 D.S.). Le poids est de 42 kg (+ 0,6 D.S. par rapport à l'âge statural). Le Diabanol n'a pas eu d'action évidente sur la maturation osseuse qui reste retardée (âge osseux 13 ans et sur la vitesse de croissance qui demeure ralentie. Les premiers signes de développement pubertaire sont apparus à 16 ans 4 mois et actuellement à 17 ans 2 mois, les caractères sexuels secondaires sont au stade SI-S2, P2-P3.

CONCLUSION : Insuffisance antéhypophysaire débutant à l'âge de 9 ans par une cachexie importante. Le déficit thyréotrope est prédominant associé à un déficit corticotrope marqué et, plus accessoirement à un déficit génital. Le déficit de l'H.G.H. est probable.

● **Observation no 59, N. . . Serge, Né le 14.2.53 (dossier no 1109/68).**

Les antécédents de cet enfant n'ont rien de très particulier jusqu'à l'âge de 7 ans. A ce moment là sa taille est strictement normale (119 cm). Son développement psychomoteur est également satisfaisant. Il entre en 6ème à 11 ans et "suit" très régulièrement ses cours.

A partir de l'âge de 12 ans, il va présenter des difficultés scolaires croissantes l'obligeant à doubler sa 4ème. Progressivement s'installe un retard statural qui conduit à son hospitalisation dans le service en Décembre 1967. Il est alors âgé de 14 ans 8 mois.

L'examen clinique met en évidence un retard statural notable (taille 138 cm, - 2, 6 D.S.) de type dysharmonieux (I/S/ + 9 %). Il existe une surcharge pondérale (poids 32 kg, + o, 6 D.S. par rapport à l'âge statural) de type gynoïde (PT/PC - 19 %, DA/DC - 13 %, périmètre abdominal + 20%

L'existence d'une hypercholestérolémie à 2,70 g/1. et la notion d'un retard important de la maturation osseuse (âge osseux à 6 mois, inférieur à l'âge statural - 11 ans - et à l'âge chronologique fait envisager le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne. Le bilan endocrinologique est alors le suivant :

- AXE THYRÉOTROPE

. Cholestérol : 2,70 g/1.
. Réflexogramme achilléen : 300 millisecondes.
. Métabolisme basal : - 17 %.
. Fixation de l'iode 131 : la courbe est basse avec des chiffres de 8 %, 10 %, 22 %, 26 % et 28 % respectivement à 1 h., 6 h., 24 h., 48 h., et 3 jours.
. Scintigraphie : glande en place de volume un peu diminué.
. Radioiodémie plasmatique 0,26 %
. Test de QUERIDO : le test est positif car le taux de fixation passe à 57 % à la 6ème heure (+ 47 % soit + 470 %) et le taux maximum à 72 % (+ 250 %). La radioiodémie plasmatique est à 0,20 %. La fraction hormonale reste basse.

- AXE CORTICOTROPE

. Glycémie, ionogrammes sanguin et urinaire : normaux.
. 17 céto : 4,4 - 4,2 - et 2,8 mg/24 h.
. 17 O.H. : 4,2 - 3 et 3,3 mg/24 h.
. Test à la métopirone (négatif) ; 17 céto : 1,1 - 3,3 - 3,1 et 4,6 mg/24 h. 17 O.H. : 3,1 - 3 3,7 - et 2,2 mg/24 h.

- EXAMEN GÉNITAL :

. Absence de développement des caractères sexuels secondaires.

. F.S.H. : taux inférieur à 4 U. souris.

La recherche d'une étiologie s'est avérée négative. Les examens suivants (fond de l'oeil, campimétrie, cliché du crâne et de la selle turcique, électroencéphalogramme, caryotype) sont normaux.

Le traitement par les extraits thyroïdiens est alors institué. Il associe opothérapie thyroïdienne substitutive et hydrocortisone. L'amélioration est minime. En un an l'enfant ne grandit que de un centimètre. Le retard statural passe à - 3 D.S. L'enfant a été perdu de vue depuis 1969.

CONCLUSION : L'insuffisance thyréotrope domine le tableau clinique au début. L'insuffisance somatotrope est très probable en raison de plusieurs éléments : apparition tardive du retard statural, absence de pneumatisation des sinus frontaux à l'âge de 16 ans. L'insuffisance corticotrope est discrète. L'insuffisance gonadotrope ne pouvait être affirmée à 16 ans puisque le sésamoïde du pouce n'était pas encore apparu.

● **Observation no 60 : G. . . . Micheline, Née le 24.5.66**

Micheline G. . . est hospitalisée à l'âge de 1 an 10 mois pour hypothyroïdie.

Rien de très particulier n'est à signaler dans ses antécédents : naissance à terme, poids 4 kg, pas de souffrance anté, per ou néo-natale. Le développement psychomoteur se fait avec un peu de retard : marche à 17 mois, premiers mots à 22 mois. Depuis 4 mois les parents ont noté une anorexie persistante et une absence de progression staturale.

L'examen clinique met en évidence plusieurs anomalies :

- Un retard statural (taille 74 cm, - 2,5 D.S.) de type harmonieux (I/S 0 %) avec retard pondéral discret (poids 9 kg, - 0,5 D.S. par rapport à l'âge statural).

- Des signes d'insuffisance thyroïdienne : infiltration tégumentaire prédominant aux extrémités, tendance à l'hypothermie, hypotonie.

- Un retard psychomoteur modéré : âge de développement global : 16 mois (- 6 mois).

Les radiographies mettent en évidence un retard de la maturation osseuse (âge osseux 1 an) avec un aspect discrètement dysgénétique des noyaux d'ossification carpiens.

L'exploration de la fonction thyroïdienne confirme le diagnostic :

- Cholestérol : 2,60 g/1
- Fixation de l'iode 131 (Mars 1968). Il existe une hypofixation avec un taux de 15 % à 6 heures et une fixation maximum de 21 % à 24 heures. La glande thyroïde est en place normale.

- Test de QUERIDO (Juillet 1968). Il confirme l'origine centrale de cette hypothyroïdie puisque la fixation à la 6ème heure passe à 63 % (+ 47 % soit + 310 %), taux maximum passant de 21 à 65 % (+ 44 % soit + 210 %).

La recherche d'une éventuelle carence stimulinique associée a mis en évidence un déficit discret corticotrope.

- AXE CORTICOTROPE

Les examens statiques suivants (glycémie, ionogrammes sanguin et urinaire) sont normaux. La cortisolémie de base varie entre 11 et 15 gammas. Les 17 céto (0,2 - 0,1) et les 17 O.H. (1 et 0,6 mg/24 h) sont bas.

Les épreuves dynamiques confirment le déficit corticotrope :

. Test de Thorn : positif (les 17 céto passent de 0,30 à 0,63 mg/24 h. et les 17 O.H. passent de 0,67 à 2,7 mg/24 h.).

. Test au synacthène : positif (les 11 O.H.C.S. passent de 15 à 44 gammas.)

. Test à la lysine 8 vaso-pressine : taux de base à 17 gammas et élévation maximale à 23 gammas (+ 6 gammas). Cette élévation (+ 40 %) est très insuffisante.

. Test à l'insuline : positif (l'élévation à partir du taux de base de 11 gammas atteint 39 gammas (+ 28 gammas).

Sous opothérapie substitutive associée à l'hydrocortisone, on assiste à la disparition des signes tégumentaires. L'amélioration psychomotrice est nette. A 3 ans, les performances de l'enfant la situent dans la zone normale. Par contre le retard statural persiste inchangé. A 3 ans 9 mois l'enfant ne mesure que 90 cm (+ 2,5 D.S.). L'âge osseux est à 3 ans. On associe le Dianabol au traitement précédent. A 4 ans 1/2 le retard n'est plus que de 2 D.S.

CONCLUSION : Hypothyroïdie d'origine hypophysaire découverte chez une enfant de 1 an 10 mois et se manifestant par des signes classiques d'insuffisance thyroïdienne. Il existe un déficit corticotrope discret objectivé par les épreuves dynamiques dont le caractère dissocié est en faveur d'une atteinte antéhypophysaire et d'une intégrité hypothalamique.

● **Observation no 61 : B. . . .Céline, née le 25.5.68 (dossier no 849/70).**

L'admission dans le service est motivée par l'existence d'un important retard statural.

Dans les antécédents de cette enfant unique on ne retrouve rien de particulier : naissance à terme, pas de souffrance néo-natale, poids 2 kg 660, périmètre crânien et taille non mesurés. A noter également la taille strictement normale des parents.

Peu après l'âge de 6 mois s'installent une anorexie et une constipation tenaces tandis que le retard statural augmente progressivement.

L'examen clinique met en évidence un très important retard statural d'aspect dysharmonieux taille 77 cm (- 3, 7 D.S.), macroskélie (rapport I/S à + 13 %). L'âge statural est de 16 mois pour un âge chronologique de 2 ans. Le faciès est un peu dysmorphique. Les traits sont épais. On note un défaut de développement de la base du nez qui est aplatie. Le développement psychomoteur est retardé (Q.D. : 75).

L'examen radiologique révèle un retard de la maturation osseuse (âge osseux : 6 mois) mais il n'existe pas de dysgénésie épiphysaire.

L'exploration thyroïdienne confirme le diagnostic d'hypothyroïdie haute puis la fixation, initialement basse (8 % à la 6ème heure et 12 % taux maximum) est relevée par l'injection de T.S.H. (32 % à la sixième heure, + 24 % soit + 300 %).

L'exploration a permis d'objectiver un déficit somatotrope associé puisque les taux plasmatiques de l'H.G.H. restent effondrés sous différentes épreuves de stimulation :

- Hypoglycémie insulinique : 2,1 - 1, 9 - 0 - 0,4 - 1, 85 et 1,87 ng/ml.
- Chlorhydrate d'arginine : 1 - 0,01 - 0,6 - 0,4 et 0,5 ng/ml.
- Lysine 8 vaso-pressine : 1 - 2 - 0 - 0 - 0 - 0 ng/ml.

Il existe également des perturbations dissociés dans l'exploration de l'axe corticotrope qui peuvent témoigner d'une insuffisance fonctionnelle.

- Test à la lysine 8 vaso-pressine : réactivité antéhypophysaire normale la cortisolémie passant de 38 à 55 puis 64 gammas (+ 26 gammas).

- Test à l'insuline : pas de réponse appréciable, la cortisolémie passant de 45 à 48 gammas.

La recherche d'une étiologie a été négative.

CONCLUSION : Insuffisance thyréotrope et somatotrope associées chez une enfant de 2 ans. Le recul manque pour apprécier l'étiologie et le pronostic exacts. Il semble exister une discrète insuffisance corticotrope avec des tests dissociés pouvant témoigner d'un trouble de la commande supra-hypophysaire.

● **Observation no 62 : N. . . Marie-France, née le 13.1.61 (dossier no 1349/67).**

Hospitalisée à l'âge de 6 ans pour un purpura traumatique Marie-France N. . . attire d'emblée l'attention par sa taille insuffisante. A 6 ans elle ne mesure que 102 cm ce qui constitue un retard de 2,5 D.S. L'âge statural n'est que de 4 ans 2 mois. Le poids est normal pour l'âge statural. Il n'existe aucun autre signe clinique. Le développement psychomoteur est normal.

La notion d'un retard de l'âge osseux (2 ans 1/2) et d'une hypercholestérolémie à 3,10 g/1. orientent vers une hypothyroïdie que confirme l'exploration endocrinienne.

La fixation de l'iode 131 n'est en effet que de 9 % à la 6ème heure tandis que le taux de fixation maximum reste bas, jamais supérieur à 22 %. La scintigraphie objective une glande en place. Le test de QUERIDO confirme l'origine centrale de l'hypothyroïdie puisque la fixation passe à 53% à la 6ème heure (+ 44 %) avec un taux maximum situé à 66 % (+ 44 % soit + 200 %).

L'exploration de l'axe corticotrope donne des résultats dissociés :

- Cortisolémie de base : 29 gammas.
- Test au synacthène : positif (29 - 49 gammas).
- Test à la métopirone : réponse positive puisque le taux des 17 O.H. passe de 1,4 mg/24 h. à 4,4 puis 6,8 mg/24 h. (+ 300 %).
- Test à l'insuline : réponse négative puisque le taux de cortisol ne s'élève pas (26, 20 et 18 gammas).
- Test à la lysine 8 vaso-pressine : réponse insuffisante avec une élévation de 10 gammas seulement par rapport au taux de base (29 gammas).

Il n'a pas été possible de rechercher un déficit somatotrope. Les sinus frontaux n'avaient pas commencé à se développer mais l'enfant n'avait que 6 ans.

La recherche d'une étiologie est négative. Il,faut cependant signaler l'existence d'une microcéphalie (47 cm soit - 3 cm par rapport à l'âge statural) chez une enfant ne présentant ni signe neurologique ni retard psychomoteur. La responsabilité d'une naissance post-terme (15 jours) et d'une cyanose d'apparition secondaire mais vite régressive peuvent être engagées. L'enfant a été perdue de vue depuis 1969.

CONCLUSION : Hypothyroïdie d'origine haute découverte chez une enfant de 6 ans présentant une insuffisance staturale et un retard de la maturation osseuse. Les résultats dissociés et contradictoires des tests d'exploration de l'axe corticotrope sont plutôt en faveur d'une atteinte supra-hypothalamique mais la réactivité antéhypophysaire n'est pas parfaite.

● **Observation no 63 : M. . . Alain, né le 25.5.63 (dossier no 738/70).**

Né au bout de 8 mois de gestation, cet enfant pèse 2 kg 440. Son développement staturo-pondéral est progressivement insuffisant mais l'absence de repère précis ne permet pas de chiffrer le retard.

Il est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 7 ans et 2 mois, en Juin 1970. Plusieurs anomalies attirent d'emblée l'attention. Sur le plan clinique et radiologique on note :

- Un retard statural (taille 103 cm, - 3 D.S.) d'aspect dysharmonieux (I/S + 15 %) sans retard pondéral (poids 17 kg, normal pour l'âge statural).

- Une dysmorphie crânio-faciale en rapport avec une crânio-sténose. Les sutures coronales et sagittales sont synostosées. Le frontal est court. Les pariétaux sont bas. La suture lambdoïde existe encore. Les impressions digitiformes sont très marquées sur le frontal et les pariétaux. La selle turcique est un peu fermée en haut mais d'aspect rond et ballonnisé (11 x 10 mm).

- Des anomalies ophtalmologiques avec une papille atrophique a bords nets et un rétrecissement concentrique du champ visuel. L'acuité visuelle est normale.

- Un léger retard psychique (âge mental 5 ans 3 mois au Termann-Merill) sans signes neurologiques d'accompagnement. L'électro encéphalogramme est strictement normal.

- Enfin un retard important de l'âge osseux (3 ans) inférieur à l'âge statural (4 ans) qui est lui même inférieur à l'âge chronologique. (7 ans 2 mois).

Un éventuel retentissement polyendocrinien est alors recherché :

- AXE THYRÉOTROPE

. Cholestérol : 1,95 g/1
. Réflexogramme : 320 millisecondes
. P.B.I. 6 gammas
. Fixation de l'iode 131. Le taux de 22 % est atteint à la 6ème heure puis la courbe est légèrement ascendante (29 %, 30 % et 30 %) à 24, 48 et 72 heures. La radioiodémie protéïque est effondrée (0,09 %). La fraction hormonale est à 9 %.
. Test de QUERIDO (20.11.70). Le test est positif avec des taux situés à 21, 30, 41, 35,5 et 35 % respectivement au 1 h., 6 h., 24 h., 48 h., et 3 jours.

La radioiodémie protéïque est à 1,01 %. Les différentes fractions iodées sont les suivantes : F. hormonale 0,45 % (51 %), F. iodures 0,24 % (27 %), F. Protéïnes iodées 0,20 % (20 %).

- AXE CORTICOTROPE

. 17 céto : 1,9 - 2 et 0,9 mg/24 h.
. 17 O.H. : 1,5 - 3,1 et 2,4 mg/24 h.,
. Test à la métopirone : ininterprétable.
. Test à la lysine 8 vasopressine : absence de réponse antehypophysaire : 11 O.H. C.S. : taux de base a 29 gammas et absence d'élévation à 30 minutes (29 gammas et à 60 minutes (25 gammas).

- DOSAGE DE LA SOMATHORMONE

. Stimulation par l'insuline : 4,2 - 6,9 - 11,4 - 4,6 - 6,4 et 5,3 ng/ml (réponse positive).
. Stimulation par le chlorhydrate d'arginine : 14,8 - 5,4 - 19,2 - 10,4 - et 1,9 (réponse positive).

Devant l'aggravation des signes ophtalmoscopiques (flou papillaire bilatéral) on décide d'intervenir (27.10.70).

Compte rendu opératoire (Professeur J. ESPAGNO) : "incision cutanée bicoronale. Un volet frontal droit est taillé. Grosse poussée cérébrale. On pratique ensuite un volet frontal gauche puis on détruit une partie des deux écailles temporales. On termine par un volet pariéto-temporal bilatéral. Fermeture. Drainage. Suites opératoires strictement normales".

L'enfant est surveillé régulièrement depuis. Les anomalies ophtalmologiques sont stabilisées mais une décoloration papillaire bilatérale avec début de dégénérescence maculaire surtout à gauche. La campimétrie objective toujours le même aspect de rétrécissement concentrique. L'acuité visuelle est de 10/10 D.G. L'E.E.G. est sans anomalie majeure. Cependant le retard statural est inchangé (107 cm, - 3 D.S.) et la maturation osseuse est toujours retardée (3 ans - 3 ans 1/3). Sur le plan endocrinien, le recul manque pour apprécier le pronostic exact. Le dosage radio-immunologi-

que de l'H.G.H. objective une sécrétion normale tant sous insuline (4,2 - 6,9 - 11,4 - 4,6 - 6,4 et 5,3 ng/ml) que sous chlorhydrate d'arginine (5,4 - 19,3 - 10,4 et 1,9 ng/ml). Une nouvelle exploration thyroïdienne est prévue prochainement. La persistance des signes isotopiques d'hypothyroïdie d'origine haute légitimerait alors l'opothérapie.

CONCLUSION : enfant de 7 ans présentant une discrète insuffisance thyréotrope associée à un déficit corticotrope. Le déficit statural et le retard important de la maturation osseuse sont en grande partie imputables à l'insuffisance thyroïdienne. Il n'existe pas de déficit somatotrope associé

● Observation no 64 : V. . . . Joël, né le 24.4.64, (dossier no 1433/69).

Joël est hospitalisé à l,âge de 5 ans pour un retard statural (taille 95 cm, - 3,2 D.S.).

L'interrogatoire de l'entourage n'apporte aucun élément diagnostique : naissance à terme, absence de toute souffrance néo-natale, poids de naissance 3 kg 300. Le développement psychomoteur s'est déroulé normalement : tient assis à 5 mois, marche à 1 an, parle à 20 - 24 mois. Il a un frère cadet âgé de 2 ans dont la taille est de 84 cm (normale). La taille des parents est respectivement de 1 m64 pour le père et 1 m62 pour la mère. On a la notion d'une petite taille familiale. (grands parents paternels : 1 m65 et 1 m50, grands parents maternels : 1 m68 et 1 m55).

Il est difficile de faire préciser le début apparent du retard statural. L'enfant présente une anorexie importante depuis 2 ans.

L'examen clinique met en évidence un retard statural important (taille 95 cm, - 3,2 D.S., âge statural : 3 ans 2 mois). Il est de type dysharmonieux avec macroskélie (I/S + 8 %) et déviation gynoïde (DA/DC - 8 %). Il n'existe aucune dysmorphie. Le reste de l'examen clinique est négatif. L'âge mental est de 5 ans 5 mois (Q.I. 100).

Les clichés osseux objectivent un retard important de la maturation osseuse. L'âge osseux (2 ans) est inférieur aux âges statural (3 ans 2 mois) et chronologique (5 ans). On n'observe pas de dysgénésie épiphysaire.

Une insuffisance thyroïdienne est alors recherchée :
- Cholestérol : 1,80 g/1.
- Réflexogramme : 270 millisecondes.
- P.B.I. : 6,1 gammas.

- Fixation de l'iode 131 (20.6.69). Les taux sont faibles, situés à 2 %, 11 %, 19 %, 19 % et 17 % à 1 h., 6 h., 24 h., 48 H. et 3 jours. La radioiodémie protéïque est faible 0,09 %. La glande thyroïde est en situation normale. La fraction hormonale est très abaissée (6 %).

- Test de QUERIDO (1.8.69). Le test confirme l'origine centrale de l'hypothyroïdie. Les chiffres obtenus sont de 11 %, 47 %, 51 %, 50 %,et 50 % à 1 h., 6 h., 24 h., 48 h. et 3 jours. L'élévation à la 6ème heure est de + 36 % (+ 330 %) et par rapport au taux maximum elle est de +32 % (+ 160 %). La radioiodemie s'élève à 2,1 %. La séparation des différentes fractions iodées n'a pas été réalisée.

Un déficit portant sur les différentes stimulines hypophysaires a été recherché d'abord au niveau de l'axe corticotrope :

. 17 céto : 0,75 mg/24 h.
. 17 O.H. : 1,96 mg/24 h.
. Test à la métopirone : réponse positive (le taux des 17 O.H. passe de 1.96 à 2,97 puis 3, 60 mg/24 h.).

. Test au synacthène : réponse positive (élévation de 32 gammas par rapport au taux de base de 19 gammas).

Le traitement par les extraits thyroïdiens et l'hydrocortisone est institué fin Août 1969. L'enfant est revu à plusieurs reprises depuis

- 8 Octobre 1969 (5 ans 6 mois). La taille est de 98 cm (- 3,2 D.S.).
- 13 Janvier 1970 (5 ans 9 mois). La taille est de 99 cm (- 3,2 D.S.) mais la vitesse de croissance reste identique. L'âge osseux a progressé de 6 mois (2 ans 1/2). On associe le Dianabol.
- 21 Avril 1970 (6 ans). Joël a grandi (102 cm, - 3 D.S.). La vitesse de croissance s'accélère. L'âge osseux est de 2 ans 1/2.
- 29 Septembre 1970 (6 ans 1/2). Taille 105 cm (- 2,2 D.S.). L'enfant comble 1 D.S. en 6 mois.

- 10 Mars 1971 (6 ans 11 mois). La taille est de 110 cm et la vitesse de croissance est normale mais le retard est toujours supérieur à 2 D.S. L'âge osseux est à 4 ans 1/2. On recherche alors un déficit somatotrope. Le dosage de l'H.G.H. sous insuline met en évidence un taux de base de 3,65 ng/ml qui s'élève ensuite au dessus de 10 ng/ml. Les taux successifs sont les suivants : 3,65 - 5 - 6,8 - 10 - 11,4 et 4,55 ng/ml (réponse normale). La mesure du taux de l'H.G.H. sous chlorhydrate d'arginine est prévue incessamment.

CONCLUSION : hypothyroïdie d'origine haute se manifestant à l'âge de 5 ans par une insuffisance staturale et un retard de l'âge osseux importants. La recherche d'un déficit corticotrope est négative. On ne peut affirmer avec certitude l'intégrité de la sécrétion somatotrope sur la seule épreuve de l'insuline qui est cependant strictement normale.

● Observation no 65 : L. . . Raymond, né le 9.12.52 (dossier no 1207/70).

Le début de la maladie parait remonter à l'âge de 11 ans par un amaigrissement important.

En Octobre 1967, l'enfant est hospitalisé dans le service de Pédiatrie pour un syndrome polyuro-polidipsique. L'enfant est âgé de 14 ans. Il présente déjà un retard statural notable (taille 137 cm, - 2 D.S. âge statural : 10 ans 1/2). Le déficit pondéral est de 2,5 D.S. par rapport à l'âge statural. Durant cette hospitalisation, on authentifie le syndrome polyuro-polydipsique qui, dans les conditions basales, se situe aux alentours de 2,5 1 - 3 1. Le test de l'AD.H., très positif, permet d'éliminer une insensibilité rénale à la pitressine. On évoque une affection endocrânienne que les examens neurologiques paracliniques permettent de confirmer : hyperalbuminorachie à 1,30 g/1 à la ponction lombaire, "masse tumorale tenant la paroi du IIIème ventricule sans continuité avec le contenu de la selle" (Pr ROULLEAU). On pense à un gliome des voies optiques ou des parois du troisième ventricule. L'extension locale de la tumeur n'est pas jugée trop importante. Les trous optiques sont de calibre normaux. Il n'existe ni signe patent d'hypertension intracrânienne, ni signe de souffrance cérébrale (E.E.G. sans anomalie majeure). Le diabète insipide est équilibré par 4 prises nasales quotidiennes de poudre de posthypophyse. On décide d'entreprendre la Cobalthérapie. L'irradiation est pratiquée de Novembre 1967 à Janvier 1968.

Début 1968, la possibilité d'une insuffisance surrénale est évoquée. Le taux bas des 17 céto (2 mg/24 h.) et des 17 0.H. (3 mg/24 h) et du cortisol de base (5 gammas) confirment cette hypothèse. On associe 10 mg d'hydrocortisone par jour au traitement précédent.

En Avril 1968 l'enfant présente un épisode d'hypertension intracrânienne rapidement régressif. L'encéphalographie gazeuse met en évidence une récidive de la tumeur au niveau du tronc cérébral (face postérieure du bulbe au dessous du IV^{e} ventricule) avec des bourgeons tumoraux dans le toit de la moitié supérieure du IV^{e} ventricule. On décide de nouvelles séances de cobalthérapie sur la tumeur dont le siège permet une irradiation par un champ plus postérieur. On procède donc à des séances d'irradiation de la fosse postérieure (5 000 rads) et de la moëlle (3 200 rads) de Mai à Septembre 1968. A cette date apparaissent grogressivement, un ralentissement très net de l'activité psychomotrice et un syndrome pyramidal irritatif au niveau des membres inférieurs. Parallèlement on observe une prise de poids : taille 140 cm (- 3,2 D.S.), poids 36 kg (+ 0,2 D.S. par rapport à l'âge statural).

L'enfant est revu, à plusieurs reprises en Mai et Octobre 1969 puis Mars 1970. On associe une chimiothérapie à base de Velbé.

En Avril 1970, l'existence d'un retard statural important motive l'admission dans le service de Médecine Infantile.

L'examen clinique permet de noter plusieurs anomalies manifestes :

- Un retard statural majeur puisqu'à l'âge de 16 ans 5 mois l'enfant mesure 140 cm (- 3,5 D. S.) et pèse 35 kg. Le poids est normal par rapport à l'âge statural qui est de 11 ans 1/2. L'insuffisance staturale est de type dysharmonieux avec aspect gynoïde (DA/DC - 26 %, PT/PC - 13 %) et macroskélie (I/S + 20 %).

- Un hypogénitalisme avec une petite verge (3 cm), des testicules rudimentaires et une absence de caractères sexuels secondaires.

- Un syndrome polyuro-polidipsique, avec polyurie oscillant entre 1 1. 500 à 2 1. par jour, mal équilibré par les prises nasales de post-hypophyse.

- Des troubles de l'activité psychomotrice avec lenteur dans les mouvements et l'idéation qui oriente vers uns insuffisance thyroïdienne.

- Un bilan neurologique relativement satisfaisant compte tenu de la sévérité de l'affection :

. F.O. : atrophie optique bilatérale.

. Acuité visuelle diminuée : 5/10 O.G., 1 à 2/10o O.D.

. Campimétrie : irréalisable étant donnée la faiblesse de l'acuité visuelle et la lenteur d'idéation.

. Radiographie du crâne : selle turcique de petite taille.

. E.E.G. : "activités lentes discrètes qui se projettent sur les deux régions postérieures. Il est logique de rattacher ces projections d'origine centrale à la lésion du IV ᵉ ventricule qui ne parait pas active car les projections sont discrètes. Pas d'anomalies par ailleurs".

Les résultats de l'exploration anté-hypophysaire sont alors les suivants :

- AXE THYRÉOTROPE.

. Age osseux 11 ans 1/2, pas de dysgénésie épiphysaire.

. Cholestérol : 2,35 g/1

. Réflexogramme achilléen : 420 millisecondes.

. Fixation de l'iode 131 : taux abaissés tant à la 6ème heure (10 %) qu'en ce qui concerne le taux maximum (14 %).

. Test de QUERIDO : positif, le taux à la 6ème heure passant à 20 % (+ 100 %).

- AXE CORTICOTROPE

. 17 céto : 0,8 mg/24 h.

. 17 O.H. : 2,3 mg/24 h.

. Test à la métopirone : négatif les 17 O.H. passant de 4,7 à 4,9 mg/24 h.

. Test à la lysine 8 vaso-pressine : réponse insuffisante, la cortisolémie n'augmentant que de 7 gammas par rapport aux taux de base (11, 16 et 17 gammas respectivement à 0,30 et 60 minutes).

- AXE GONADOTROPE

. F.S.H. : 5 Unités souris.

- AXE HYPOTHALAMO-SOMATOTROPE.

. Sous l'épreuve de stimulation à l'insuline, le taux plasmatique de l'H.G.H. initialement bas, s'élève normalement : 0,01 - 9,5 - 4,45 - 11 - 6,65 et 9,1 ng/ml.

. Sous chlorhydrate d'arginine, le taux plasmatique de l'H.G.H. ne s'élève pas suffisamment : 3 - 2,5 - 3,1 - 3,15 - 4,4 et 3,6 ng/ml.

EN CONCLUSION : panhypopituitarisme chez un enfant de 17 ans présentant une tumeur du troisième ventricule traitée par cobalthérapie depuis 2 ans et demi. Déficits pluristimuniliques portant sur les axes thyréotrope, corticotrope et gonadotrope. La réponse de l'axe hypothalamo-somatotrope aux épreuves de stimulation par l'insuline et l'arginine est dissociée. A l'âge de 18 ans l'aspect d'insuffisance hypophysaire persiste avec un retard statural de 5 D.S. malgrè le traitement hormonal substitutif (extraits thyroïdiens 8 cg, Hydrocortisone 10 mg) et les anabolisants (Dianabol).

● **Observation no 66 : L. . . Jean-Luc, né le 1.11.60 (dossier no 556/66).**

Cet enfant est admis en Septembre 1970 pour développement statural insuffisant. Le début de ce retard parait se situer dans la petite enfance. A l'âge de 5 ans l'enfant mesurait 105 cm (- 1,5 D.S.).

L'examen clinique objective l'insuffisance staturale (taille 119 cm, - 2,5 D.S.) de type un peu dysharmonieux (1/S + 3 %, DA/DC - 80 %). La peau est jaunâtre et un peu sèche. Il n'y a aucun autre signe clinique évoquant une hypothyroïdie. Il n'existe pas de déficit pondéral (poids 21 kg 600, normal pour l'âge statural).

Le reste de l'examen est normal. Les tests de niveau mettent en évidence un Q.I. à 85 chez un enfant instable.

Les radiographies révèlent un retard de la maturation osseuse (âge osseux 4 ans 1/2). Il n'existe pas de dysgénésie épiphysaire. Du point de vue biologique on ne note qu'une discrète anémie normochrome (G.R. 3 750 000, Hb 80 %, VG 0,93).

Une fois éliminées les causes habituelles du retard statural, on s'oriente vers une hypothyroïdie d'autant que l'âge osseux (4 ans 1/2) est inférieur à l'âge statural (7 ans) lui même inférieur à l'âge chronologique (10 ans). La cholestérolémie est à 1,80 g/1. Le réflexogramme achilléen est dans les normes (290 millisecondes). Le P.B.I. est normal (7,6 gammas). La courbe de fixation de l'iode 131 s'élève lentement et reste basse : (8 %, 15 %, 25 %, 24 et 24 % à 1 h., 6 h., 24 h., 48 h. et 3 jours La radioiodémie est à 0,31 % (17.9.70).

Le test de QUERIDO (29.10.70) donne une réponse très positive avec un taux de 48 % à 6 heures et une élévation de + 24 % par rapport au taux maximum initial (élévation relative + 100 %) La radioiodémie augmente fortement. La fraction hormonale est à 67 %.

L'intégrité de l'axe corticotrope est assurée sur la positivité des tests à l'insuline (élévation de 11 à 38 gammas + 27 gammas) et à la lysine 8 vasopressine (élévation de 18 à 68 gammas + 50 gammas). Le test à la métopirone donne des résultats concordants (les 17 O.H. passent de 1,7 à 3,4 puis 8,8 mg/24 h).

Le taux des F.S.H. est inférieur à 3 Unités souris.

Du point de vue étiologique on peut retenir une naissance un peu troublée : petite cyanose nécessitant quelques minutes d'oxygénothérapie chez un gros enfant (Poids 4 kg 400). Le milieu familial n'est pas favorable à un épanouissement psychique correct (important contexte psychopathique). Le petit Jean-Luc présente une spasmophilie importante. Le bilan neurologique habituel ne met en évidence aucune anomalie notable.

Le traitement par les extraits thyroïdiens est institué (5 cg/jour). L'enfant est revu 6 mois plus tard (Mars 1971). Le retard statural est inchangé (taille 121 cm, - 2,5 D.S.). L'âge osseux a progressé de 1 an (5 ans 1/2).

Le 5.5.71 soit 8 mois après le début de l'opothérapie substitutive, le dosage de l'H.G.H. sous hypoglycémie insulinique met en évidence une réponse insuffisante : 1 - 0 - 1,87 - 2,1 - 2,9 - 3,5ng/ml. Un dosage sous arginine doit être pratiqué incessamment.

CONCLUSION : Déficit thyréotrope avec intégrité de l'axe corticotrope. L'association à une insuffisance somatotrope est très probable puisque le retard statural demeure inchangé après 8 mois d'opothérapie substitutive. L'absence d'élévation du taux de l'H.G.H. sous insuline est en faveur d'un tel déficit.

● **Observation no 67 : L. . . Marie-Claude (dossier no 1127/67).**

Cette observation a été exposée plus haut (chapitre des formes cliniques). Les signes cliniques d'hypothyroïdie y étaient manifestes avec retard marqué de la maturation osseuse (âge osseux : 3 mois). Le retard statural était de 2 D.S. La fixation de l'iode 131 initialement basse (12 % à 6 h.) était relevée par l'injection de T.S.H. (29 % à 6 heures). L'élévation relative de + 140 % pour le taux à la 6ème heure et de + 124 % pour le taux maximum. Sous opothérapie substitutive l'enfant a comblé en un an la moitié de son retard statural ce qui plaide contre l'existence d'un déficit somatotrope associé.

RESULTATS

Avant d'envisager les commentaires il convient de regrouper les résultats obtenus sous quatre rubriques qui concernent les aspects cliniques et radiologiques, les données biologiques, les déficits stimuliniques éventuellement associés et l'étiologie. Le tableau no 16 résume ces données.

1/ ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

a) SIGNES D'APPEL

Sur 11 observations nous n'avons observé des signes d'hypothyroïdie que 4 fois (obs. no 57, 60, 61 et 67). Ils étaient évidents dans les observations 57 et 67, plus discrets dans les deux autres cas. Ils ont disparu ou net-

tement régressé sous opothérapie substitutive. Ces manifestations sont peu sévères dans l'ensemble et n'ont rien de commun avec celles du myxoedème congénital. Sur les 21 cas qu'il a rapporté en 1967, RAPPAPORT (335, 336) note des petits signes d'hypothyroïdie dans 77 % des cas. Notre pourcentage est inférieur de moitié (36 %) mais il est établi sur une série plus limitée.

Le signe essentiel qui conduit à la consultation est le retard statural (obs. 59, 60, 61, 62, 63 et 64). Il constitue généralement le symptôme de début. Notons également la fréquence d'un aspect particulier de la peau, jaunâtre, ridée et mince mais sans infiltration. C'est le cas des observations no 57, 58 et 66. Dans un cas, le début est dominé par une cachexie importante faisant passer au second plan les signes propres à l'insuffisance thyréotrope (obs. no 58).

b) L'INSUFFISANCE STATURALE est, à la période confirmée, le signe clinique dominant. Elle est supérieure à 2 D.S. dans 10 cas sur 11, supérieure ou égale à 3 D.S. dans 4 cas (obs no 61, 63, 64 et 65). Le morphogramme permet de visualiser des anomalies opposées à celles de l'hypothyroïdie congénitale. La macroskélie existe dans 6 cas et le skèle est normal dans les autres observations. Il n'est pas rare d'observer une surcharge pondérale avec déviation gynoïde (obs. no 59 et 65 surtout). Les observations no 58, et 65 font exception, au moins lors du début de la maladie. Ces constatations sont superposables à celles faites par les autres auteurs (DE GENNES - 145, RAPPAPORT - 336).

c) LE RETARD DE LA MATURATION OSSEUSE est noté dans 7 cas où l'on observe la formule classique âge osseux $<$ âge statural $<$ âge chronologique. Le retard de l'âge osseux n'est cependant pas aussi important que dans les insuffisances thyroïdiennes par dysgénésie. Toutefois il est fort notable dans les observations no 59, 61, 63, 64 et 66 où il est très nettement inférieur à l'âge statural. Dans les 4 observations restantes (no 57, 58, 60 et 65) l'âge osseux est égal ou même supérieur à l'âge statural. Ces constatations sont un peu différentes de celles de JOB et coll. (204), ou de RAPPAPORT (366) qui n'observe un retard important de l'âge osseux que dans un cas seulement. Comme cet auteur, nous n'avons observé que très rarement un aspect dysgénétique des noyaux d'ossifications limité aux épiphyses fémorales et tibiales (obs. no 60):

La rareté des observations dans lesquelles les signes cliniques et surtout radiologiques d'hypothyroïdie sont patents doit être soulignée. C'est le cas d'une observation récente de LOENING et VINIK (254) où la dysgénésie épiphysaire était très marquée et le retard osseux majeur, chez une enfant à l'aspect myxoedèmateux typique. En règle générale la sémiologie des "hypothyroïdies d'origine haute" est très fruste.

SEMIOLOGIE	obs. n°	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
Age Chronologique		15A	14A $\frac{1}{2}$	14A $\frac{1}{2}$	2A	2A	6A	7A2	5A	16A $\frac{1}{2}$	10A	1A
Retard Statural (D.S.)		-2,5	-1,4	-2,6	-2,5	-3,7	-2,5	-3	-3,2	-3,5	-2,5	-2
Age Statural		11A $\frac{1}{2}$	12A	8A8	1A	1A4	4A $\frac{1}{2}$	4A	3A2	11A3	7A	8m
Age Osseux		15A	12A	6A	1A	6m	2A $\frac{1}{2}$	3A	2A	11A $\frac{1}{2}$	4A $\frac{1}{2}$	3m
Rapport $\frac{I}{S}$		2%		9%		13%		15%	8%	20%	3%	
Signes Cliniques d'Hypothyroidie		++			+	+						++
Q.I.		105	100	95	80	75	87	80	100	97	85	80
Cholestérolémie (en g./l.)		2	3	2,70	2,60	2,25	3,10	1,95	1,80	2,35	1,80	2,15
Réflexogramme (en milli-sec.)		400	380	330		300		320	270	420	290	
P.B.I. (en γ/100ml.)		3	5,5			6		6	6,1		7,6	
Fixation de ^{131}I												
6e heure		5	5	10	15	8	9	22	11	10	15	12
taux maximum		12	21	26	21	12	24	30	19	14	25	17
Test de QUERIDO												
6e heure		42	11	57	63	32	53	30	47	20	48	29
taux maximum		46,5	31	72	65	40	66	41	51	31	48	38
Pourcentages d'élévation	6e h.	.740	.120	.470	.320	.300	.490	.37	.320	.100	.220	.140
	t. max.	280	50	.176	.200	.230	.175	.30	.160	.43	.92	.124

DEFICITS STIMULINIQUES N (normal) + (déficit) ± (réponse dissociée)

H. Somatotrope	N				+		N	±	±	±	
Axe Corticotrope	N	+	+	+	+	+	+			N	
Axe Gonadotrope			?						+		

Tableau n° 16 : Sémiologie des 11 observations d' "hypothyroïdie d'origine haute". L'existence d'un déficit stimulinique est figuré par le signe +. La lettre N signifie que l'exploration de l'axe considéré est normale. Le signe ± représente les réponses dissociées lors du dosage de l'H.G.H.

2/ DONNÉES BIOLOGIQUES

a) CHOLESTÉROLÉMIE

Elle est supérieure à 2,50 g dans 4 observations, soit 36 % des cas, pourcentage peu différent de celui observé par RAPPAPORT et coll. (46 % 336).

b) ETUDE DE L'HORMONÉMIE

Le P.B.I. a été dosé 6 fois. Il est anormalement bas dans un cas seulement (obs. no 57). Cependant la notion d'un P.B.I. normal ne doit pas faire rejeter le diagnostic d'insuffisance thyréotrope. En effet GILBERT-DREYFUS a bien insisté sur le fait qu'il suffisait d'un minimum de tissu antéhypophysaire fonctionnel pour assurer une sécrétion suffisante de T. S.H. et par conséquent un fonctionnement thyroïdien subnormal. RAPPAPORT (336), dosant l'iode protéïque hormonal par la méthode de BLANQUET suivie d'un dosage par radioactivation de l'iode 127, a trouvé des valeurs certes abaissées, mais jamais situées dans la zone des hypothyroïdies par dysgénésie. Les résultats que nous avons obtenu sont donc en accord avec ceux de cet auteur. Toutefois, la fraction hormonale était très abaissée dans les observations no 58 et 63.

c) REFLEXOGRAMME ACHILLÉEN

Mesuré dans 8 cas, le réflexogramme est significativement augmenté dans 3 cas (obs. no 57, 58 et 65). Il est situé à la limite supérieure de la normale dans 3 autres cas. (obs. no 59, 61 et 63) et strictement normal dans les 2 observations restantes. Les trois observations où il est allongé correspondent à des insuffisances antéhypophysaires sévères.

d) FIXATION THYROIDIENNE DE L'IODE 131 AVANT ET APRES T.S.H.

Les valeurs observées à la 6ème heure et le niveau du taux maximum sont indiqués sur le tableau no 16.

- AVANT T.S.H., la fixation du radioiode est d'intensité très variable.

. FIXATION A LA 6ème HEURE.

Elle est très abaissée, inférieure ou égale à 15 % à la 6ème heure dans 10 cas (obs. no 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66 et 67).

- Dans un cas elle est à 22 % (obs. no 63).

. FIXATION MAXIMUM

- Elle est inférieure ou égale à 25 % dans 9 cas (obs. no 57, 58, 60, 61, 62, 64, 65, 66 et 67).

- Dans deux cas elle est située entre 25 et 30 %.

Ces constatations sont finalement assez comparables à celles des autres auteurs. Dans l'ensemble, ces fixations basses s'accordent tout à fait avec les résultats obtenus par LUFT, NOTTER et TUBIANA (tous cités par RAPPAPORT, 336). Des valeurs supérieures à 15 % sont également retrouvées par BRASEL (14 cas sur 28 - 57), par LINQUETTE (250) et par RAPPAPORT (336). Ce dernier, sur 14 explorations isotopiques, a noté dans un cas seulement une valeur inférieure à 15 %. Dans tous les autres cas, la fixation était comprise entre 15 et 34 % (mesures effectuées à la 6ème heure).

- APRES T.S.H., nous avons évalué l'augmentation, pour les taux à la 6ème heure, d'une part, et pour les taux maxima, d'autre part.

. FIXATION A LA 6ème HEURE.

La fixation à la 6ème heure après T.S.H. est en règle générale très nettement relevée.

En valeur absolue, l'élévation oscille entre les chiffres extrêmes de 6 % et 48 %. Mis à part deux valeurs relativement basses (+ 6 % et + 8 % dans les obs. no 58 et 63), les autres chiffres sont tous nettement élevés. D'ailleurs l'élévation absolue brute n'a pas grande signification puisque dans l'observation no 58, la fixation ne passe que de 5 à 11 %.

Par conséquent, il vaut mieux apprécier l'élévation relative, en pourcentage par rapport au taux initial. Elle est toujours supérieure à 120 % du taux initial, sauf dans l'observation no 63 (37 %). Elle atteint ou dépasse 300 % dans 6 cas (obs. no 57, 59, 60, 61, 62 et 65). La valeur moyenne est très légèrement inférieure à 300 %.

. FIXATION MAXIMUM

Les chiffres observés sont moins élevés que les précédents. En effet l'augmentation absolue varie entre 9 et 46 %. Les pourcentages d'élévation relative par rapport au taux de base sont significativement moins élevés que ceux calculés à la 6ème heure (+ 30 % pour le plus faible et + 280 % pour le plus élevé). L'élévation moyenne n'est que de 140 %.

3/ DÉFICITS STIMULINIQUES ASSOCIÉS

a) AXE CORTICOTROPE

Il existe un déficit de l'axe corticotrope dans 7 cas (obs. no 58, 59, 60 61, 62, 63 et 65). L'intégrité de la fonction corticotrope parait certaine dans deux cas (obs. no 57 et 66):

On observe des réponses dissociées des tests d'exploration corticotrope dans 4 cas :

- Observation no 58 (test à la métopirone positif et test à la LVP très faible) : possibilité d'un déficit antéhypophysaire.
- Observation no 61 (test à l'insuline négatif et test à la LVP très positif) : possibilité de lésion neurohypothalamique.
- Observation no 62 (test à la métopirone positif, test à l'insuline négatif et test à la LVP faiblement positif) : tests dissociés et discordants - essai de localisation lésionnelle impossible.

Dans l'observation no 59 le test à la métopirone est négatif mais les autres tests dynamiques n'ont pu être réalisés. Dans l'observation no 63, le test à la LVP est absolument négatif (déficit antéhypophysaire probable).

Dans 3 cas où le déficit parait être antéhypophysaire (obs. no 58, 60 et 63) il est logique de penser que le déficit thyréotrope admet également une origine antéhypophysaire.

Les résultats de la fixation de l'iode radioactif dans les conditions basales vont dans le sens des conclusions de GILBERT-DREYFUS. Celui-ci pense en effet qu'il suffit d'un minimum de T.S.H. pour assurer une fixation subnormale de l'iode 131 (115 bis). Pour cet auteur, seule une hypophysectomie totale à visée fonctionnelle réduit à moins de 10 % la fixation de l'iode 131 (115bis). Dans nos trois observations il est intéressant de noter que l'ensemble de la courbe de fixation est loin d'être effondrée :

- Obs. no 58 : 5 %, 20 %, 21 %, 21 % et 20 %.
- Obs. no 60 : 15 %, 21 %, 21 %.
- Obs. no 63 : 22 %, 29 %, 30 % et 30 %.

Par contre la sécrétion antéhypophysaire de T.S.H. est infime en cas de lésion hypothalamique, même si l'antéhypophyse est intacte (115bis). Dans l'observation no 61 où on est en droit de suspecter une lésion hypothalamique il est intéressant de noter l'effondrement de la courbe de fixation : 0 %, 8 %, 10 %, 12 % et 7 % respectivement à 1 h., 6 h., 24 h., 48 H. et 3 jours.

b) AXE HYPOTHALAMO-SOMATOTROPE

Douze dosages de l'H.G.H. ont été effectuées : six sous hypoglycémie insulinique et 4 sous perfusion de chlorhydrate d'arginine. 5 enfants ont subi les deux épreuves; chez deux autres malades le taux de l'H.G.H. plasmatique n'a été évalué qu'au cours du test à l'insuline. Ces résultats sont schématisés sur les Figures no 25 et 26.

Des travaux récents soulignent la difficulté du diagnostic biologique de l'insuffisance somatotrope et l'impossibilité de fixer des critères absolus. En effet, il est apparu à de nombreux auteurs que les fluctuations du taux plasmatique de l'H.G.H. à jeun et sous stimulation étaient telles qu'il ne fallait accorder d'intérêt qu'au taux maximum atteint à un moment quelconque de l'une ou de l'autre épreuve.

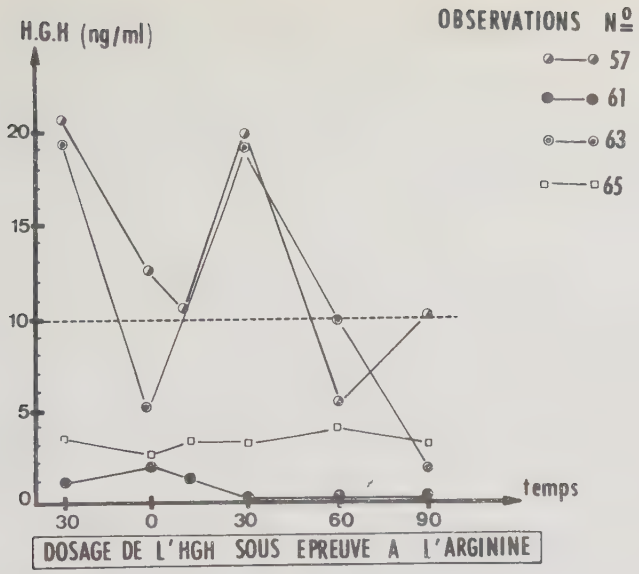
Pour JOSSO, ROSSELIN, TCHOBROUTSKY et BALSAN (1969) le diagnostic d'insuffisance somatotrope est peu probable si le taux de l'H.G.H. dépasse 5 ng/ml (214).

- Pour SIZONENKO (in JOB et coll., 1970) le chiffre seuil est de 6ng/ml. (207).

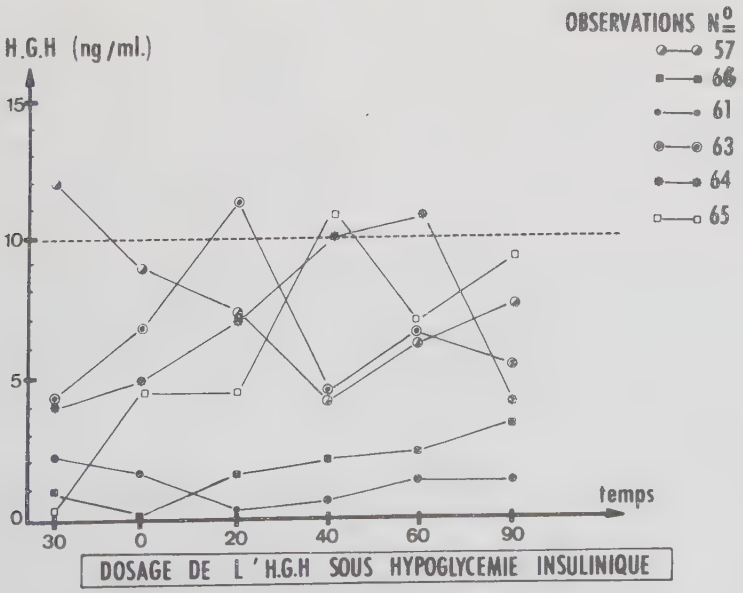
- Pour FRANCHIMONT (1970) les sujets normaux atteignent toujours 10 ng/ml au cours de l'épreuve à l'hypoglycémie insulinique (132).

- Plus récemment JOB, SIZONENKO et BALAGE (1971) font une interprétation statistique des épreuves de stimulation à l'insuline et à l'arginine chez 56 enfants normaux. Pour ces auteurs il vaut mieux comparer l'ensemble des courbes obtenues à des normes de référence statistiquement établies (209).

- Par ailleurs, la non concordance de deux épreuves de stimulation est fréquente, d'une part elle peut se voir chez 25 % des enfants normaux (RAITI - 333 et SIZONENKO - 209) et d'autre part elle peut correspon-



Figures n° 25 et 26 : Dosage de l'H.G.H. sous hypoglycémie insulinique (fig. n° 25) et sous perfusion de chlorhydrate d'arginine (fig. n° 26). Déficit somatrope certain dans l'observation n° 61. Sécrétion normale dans les observations n° 57 et 63. Réponse dissociée dans l'observation n° 65 (réponse positive sous insuline et négative sous arginine).



dre à une insuffisance hypophysaire partielle (ROOT et coll. 352).

- Enfin, les stress provoqués par l'émotion ou la pose de l'aiguille à ponction veineuse sont susceptibles de provoquer une élévation rapide, importante mais momentanée du taux de l'H.G.H. (obs. 57 par deux fois et obs. no 63). Ce type de réaction ne semble pas préjuger de la qualité de la réponse ultérieure.

Pour toutes ces raisons, l'interprétation des réponses doit être prudente. En se basant sur l'ensemble de critères précédents, on peut donc conclure de la façon suivante :

- Absence de déficit somatotrope dans les observations no 57 et 63.
- Réponses dissociées dans l'observation no 65.
- Existence certaine d'un déficit somatotrope dans l'observation no61.
- Impossibilité de toute conclusion définitive dans les observations no 64 et 66.

c) AXE GONADOTROPE

Nous ne pouvons tenir compte que du dosage des F.S.H. urinaires lorsque la maturation osseuse a atteint le niveau pubertaire. Le déficit gonadotrope est certain dans l'observation n0 65.

En définitive, sur un total de 11 observations d'insuffisance thyréotrope nous avons observé l'association de une ou plusieurs carences stimuliniques dans 9 cas. La fréquence de l'insuffisance thyréotrope est bien connue dans les hypopituitarismes idiopathiques ou tumoraux. Elle peut en constituer le signe dominant ou longtemps isolé. Inversement, elle peut apparaitre secondairement aux autres déficits (en particulier celui de l'axe hypothalamo-somatotrope). GOODMAN (150) l'observe dans 15 cas sur 35 hypopituitarismes idiopathiques; JOB et SIZONENKO (203) font état de 9 observations sur 19 présentées en 1968. D'autres auteurs soulignent aussi la grande fréquence de l'insuffisance thyréotrope (17 cas sur 22 dans la série de RAPPAPORT - 336 et 12 cas sur 23 dans celle de RABKIN -330).. La fréquence la plus basse est donnée par BRASEL (57) qui compte 5 cas certains et 15 cas probables sur 75 observations d'hypopituitarisme.

L'une des particularités de nos observations réside dans le caractère dominant des signes d'insuffisance thyréotrope dans la plupart des cas. L'observation no 57 correspond probablement à une insuffisance thyréotrope isolée. Ce type de déficit est très rare dans la littérature et, à notre connaissance, les seules observations publiées sont celles de SAWIN (369bis SHUMAN (387) et LOHRENZ (255).

4/ ETIOLOGIE

Neuf observations entrent dans le cadre des hypopituitarismes idiopathiques. L'enquête paraclinique habituelle, en particulier neuro-ophtalmologique, s'avère incapable d'objectiver le moindre processus macroscopique hypothalamo-hypophysaire. Les deux autres observations ont une étiologie évidente : panhypopituitarisme tumoral (obs. no 65), crânio-sté-

nose (obs. no 63) où les dysfonctionnements diencéphalo-hypophysaires sont fréquents (SALLE et coll. - 363).

Le retentissement du déficit thyréotrope au niveau thyroïdien est difficile à analyser. Aucun travail n'a été publié, à notre connaissance, sur ce sujet. Les effets multiples de la T.S.H. plaident en faveur de troubles de la protéïnogénèse de la thyroglobuline et de déficits de la synthèse hormonale selon des modalités qui restent à préciser.

COMMENTAIRES

L'étude de nos 11 observations nous amène à plusieurs commentaires qui concernent les difficultés du diagnostic, les critères de l'hypothyroïdie d'origine haute, leur fréquence exacte et les problèmes thérapeutiques qu'elles posent. Ces derniers seront envisagés au chapitre du traitement.

1/ DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC

L'augmentation de la fixation du radioiode après l'injection de thyréostimuline ne suffit pas, à elle seule, pour affirmer une hypothyroïdie d'origine haute. Les pièges de ce diagnostic sont en effet nombreux.

a) "FAUSSES RÉPONSES" POSITIVES ET NÉGATIVES

Nous avons déjà évoqué ce problème mais il faut encore insister sur la possibilité de "faux positifs" dans la réponse au test de QUERIDO si une éventuelle saturation iodée a entraîné une hypofixation initiale.

Inversement, de "fausses réponses" négatives peuvent se voir dans d'authentiques hypothyroïdies d'origine haute. L'absence prolongée de stimulation thyréotrope endogène est capable d'entraîner une involution thyroïdienne qu'il peut être difficile de réactiver même par les tests de stimulation prolongée (QUERIDO - 329, TAUNTON - 420).

b) HYPOTHYROIDIES D'ORIGINE HAUTE CHEZ LES ENCÉPHALOPATHES

CHAPTAL et JEAN (70) ont précisé ce cadre dans une série de travaux. Malgré certaines critiques (366), ce groupe doit garder toute son individualité. Le myxoedème associé d'emblée à un état encéphalopathique est en effet caractérisé par plusieurs symptômes.

- Le syndrome morphologique d'hypothyroïdie est beaucoup moins net que celui du myxoedème congénital ; il est en règle dissocié et atypique

- Les signes biologiques d'insuffisance thyroïdienne sont dominés par une hypofixation de l'iode radioactif, plus ou moins marquée, répondant de façon très positive à l'injection de T.S.H.

- L'état encéphalopathique est généralement évident à type d'encéphalopathie convulsivante ou de retard psychomoteur important.

- Le syndrome électrique est différent du tracé classique de l'encéphalopathie myxoedèmateuse qui constitue le diagnostic différentiel majeur. Ici par contre, les anomalies sont sévères : aspect irritatif diffus ou localisé, graves perturbations de l'électrogénèse.

- CHAPTAL et coll. (70) ajoutent un dernier critère qui est représenté par des lésions morphologiques cérébrales (hydrocéphalie, atrophie cérébrale) mises en évidence par l'encéphalographie gazeuse.

L'insuffisance thyroïdienne n'est qu'épiphénomène dans le contexte de l'encéphalopathie. Le trouble endocrinien s'explique par l'altération des afférences cortico-diencéphaliques, associée ou non à des lésions diencéphalo-hypophysaires.

De tels états sont fréquents. Les enfants qui en sont atteints peuvent tirer bénéfice de l'opothérapie thyroïdienne dont les doses doivent être modérées pour ne pas aggraver leur agitation.

c) ANTÉRIORITÉ DU DÉFICIT THYRÉOTROPE

L'association d'une insuffisance thyroïdienne et d'un déficit portant sur un ou plusieurs des axes corticotropes, gonadotrope ou somatotrope ne peut conduire sans discussion au diagnostic d'hypothyroïdie d'origine haute. Plusieurs auteurs (97, 205, 207, 326, 327) ont fait état d'un déficit somatotrope au cours de l'insuffisance thyroïdienne primitive. Il peut également exister chez ces malades des signes portant sur un autre axe, en particulier corticotrope. Ces troubles sont corrigés par l'opothérapie thyroïdienne substitutive dans des délais variables de l'ordre de 3 à 6 mois. Cependant MAC GILLIVRAY et coll. (262) ont bien montré que le déficit somatotrope pouvait persister après plusieurs mois de traitement. L'existence d'un déficit portant sur l'un des axes endocriniens n'est donc en faveur d'une éventuelle insuffisance thyréotrope que s'il se confirme plusieurs mois après l'institution du traitement par les extraits thyroïdiens.

2/ CRITERES DE DIAGNOSTICS

Ils sont directs et indirects,

a) CRITERES DIRECTS

Le seul critère formel est le dosage de la T.S.H. plasmatique après stimulation par le T.R.F. En pratique on doit encore se baser sur des critères indirects.

b) CRITERES INDIRECTS

Ils sont au nombre de trois.

- LE TEST DE QUERIDO garde une très grande valeur. Il doit être réalisé lorsque la fixation est très basse mais aussi quand la fixation est moins abaissée ou même subnormale comme le préconisent GILBERT-DREYFUS (115bis), RAPPAPORT (335,336), LINQUETTE (250) et BRASEL (57).

Les critères de positivité établis par CRACOSKY (92) peuvent être retenus. L'insuffisance thyréotrope est très probable si la fixation à la 6ème heure est inférieure à 15 % avant T.S.H. et si elle s'élève au-dessus de 22 % lors du test de QUERIDO.

L'analyse de nos observations nous a cependant montré que le pourcentage d'augmentation relative était moins élevé pour la fixation maximum que pour la fixation à la 6ème heure. Une élévation de la fixation ma-

ximum sous T.S.H. au moins supérieure à 50 % par rapport au taux de base nous parait constituer également un bon critère de diagnostic. D'ailleurs, nos pourcentages d'élévation sont le plus souvent au dessus de 100 %. Cependant certaines augmentations réduites peuvent correspondre à d'authentiques insuffisances thyréotropes évoluant depuis plusieurs années et responsables d'une "inertie thyroïdienne" (obs. nº 58,63 et 65).

Ainsi, la confrontation de ces deux critères nous semble préférable pour plus de sécurité diagnostique. L'emploi d'une stimulation thyréotrope prolongée de 5 jours au moins, va également dans ce sens. L'intérêt du test de stimulation basé sur l'étude des différentes fractions iodées est certain (MORNEX - 288). Dans la même optique, une épreuve basée sur la me sure des tests T3 - T4 et sur la détermination de l'index,de thyroxine libre avant et après T.S.H. pourrait être réalisée avec profit.

La localisation éventuelle du déficit de la commande par les tests à l'insuline et à la lysine 8 vaso-pressine qui ont été préconisés par d'autres auteurs n'ont pas été concluants dans notre expérience. Sur cinq tests à l'insuline réalisés chez des enfants normaux, l'élévation moyenne du P.B.I. n'est que de 0,2 gammas %. Par ailleurs, l'augmentation moyenne chez huit enfants normaux est encore moins significative (+ 0,16 %) en ce qui concerne le test à la LVP. On peut évidemment reprocher leur caractère très grossier à ces tests basés sur l'évaluation du P.B.I. Ils constituaient des tentatives d'exploration à une époque où nous ne disposions que du P.B.I. pour évaluer l'hormonémie. En fait ces épreuves semblent vouées à l'échec si l'on remarque, avec ODELL (306) le "turn-over relativement lent des hormones thyroïdiennes et la capacité de liaison importante du plasma pour ces hormones". Pour cet auteur, il est "difficile d'imaginer des situations dans lesquelles des augmentations importantes et rapides de T.S.H. sont indispensables pour maintenir des quantités suffisantes d'hormones thyroïdiennes au niveau des sites périphériques" (306).

- EFFETS DU TRAITEMENT. La persistance d'une vitesse de croissance ralentie, l'absence de rattrapage statural appréciable et le défaut permanent de la maturation osseuse constituent, des arguments de valeur en faveur d'un déficit somatotrope. Nous les avons relevés dans toutes nos observations.

- DÉFICITS STIMULINIQUES ASSOCIÉS. Compte tenu des réserves faites précédemment, la mise en évidence d'un déficit uni ou pluristimulinique (H.G.H, A.C.T.H., F.S.H) associé au déficit thyréotrope constitue un argument diagnostique capital. L'intérêt théorique de leur recherche se double d'un intérêt pratique qui n'est pas à négliger. Selon les cas, on peut être conduit à envisager un complément thérapeutique par l'Hydrocortisone, les anabolisants ou même l'hormone de croissance.

3/ FRÉQUENCE

Sur les 70 observations d'hypothyroïdies infantiles rapportées ici, 11 cas concernent des insuffisances thyréotropes (15,2 %): Cette fréquence peut paraitre élevée et nous devons essayer de la justifier.

a) NOS 11 OBSERVATIONS entrent sans discussion dans le cadre des hypothyroïdies d'origine haute. Il s'agit d'enfants normaux sur le plan mental ou peu éloignés des normes, exempts en tous cas d'encéphalopaghie. Ils ne sont pas issus de mariages consanguins. Dans un cas seulement on note des antécédents maternels de dysthyroïdie. La positivité nette du test de QUERIDO et l'association à diverses carences stimuliniques permettent d'étayer le diagnostic. Le dosage de l'H.G.H., quand il a été réalisé, a été fait après un temps suffisant d'opothérapie thyroïdienne substitutive.

b) CETTE FRÉQUENCE relativement élevée est en rapport avec le souci que nous avons de rechercher cette étiologie dont l'incidence est probablement sous-estimée.

CONCLUSIONS

Au terme de cette revue rapide des problèmes multiples posés par les hypothyroïdies d'origine haute, l'accent doit être mis sur deux notions essentielles.

La pratique nous a convaincu que le diagnostic d'hypothyroïdie haute est loin d'être aussi facile que ne le laisse prévoir la simplicité mathématique du test de QUERIDO. Cependant il ne faut pas perdre de vue le caractère indirect de cette épreuve, basée sur un moyen d'exploration thyroïdienne qui est également indirect.

La portée théorique de ces problèmes dépasse le cadre des hypothyroïdies infantiles. Elle entre dans le contexte de l'exploration antéhypophysaire qui constitue l'un des axes de travail du service (347, 392). La mise au point du dosage de l'hormone de croissance par la méthode radioimmunologique et bientôt celui d'autres stimulines hypophysaires vont également dans ce sens. A cet égard le dosage plasmatique de l'hormone thyréotrope après injection de T.R.F. tel que l'ont réalisé HALL et coll. (165) et JOB et coll. (210, 211) chez les individus normaux représente la manière la plus élégante de faire le diagnostic.

HIPOTHYROIDIES NEO-NATALES DE CAUSE MEDICAMENTEUSE

GÉNÉRALITÉS – HISTORIQUE

L'existence d'hypothyroïdies néo-natales sporadiques après absorption de médicaments bloquant l'hormonosynthèse thyroïdienne est bien connue. Elles s'accompagnent en règle d'un goitre qu'il faut différencier d'une part, des goitres néo-nataux endémiques qui sont très anciennement connus (FODERE, 1792 - FABRE et THEVENOT, 1908) et d'autre part, des troubles congénitaux de l'hormonosynthèse qui se révèlent dès la naissance par une hypertrophie thyroïdienne (RIENHOFF - 342, LAPLANE - 237, HUTCHISON et MAC GIRR - 185, DEROME - 105). Ils se distinguent facilement des goitres néo-nataux avec hyperthyroidie dont LELONG et coll. (241) relevaient 18 cas dans la littérature en 1964. Il faut également les différencier de certains goitres de cause immunologique pouvant survenir dès la naissance (SAPELIER, 1967 - 367).

Ce groupe d'hypothyroïdies est singulier à plus d'un titre :

- Les enfants atteints se présentent souvent dans un tableau asphyxique dramatique mettant en jeu le pronostic vital.

- La thérapeutique médicale basée sur l'opothérapie thyroïdienne par voie parentérale permet une guérison rapide et spectaculaire si le diagnostic est fait à temps.

- Enfin le dosage radioimmunologique de la T.S.H. confirme ce que l'on supposait sur la physiopathologie de ces goitres.

Cependant bon nombre de cas sont frustes et la tendance spontanée à la guérison explique la fréquence relative des cas ignorés.

Après avoir brièvement exposé nos observations nous envisagerons des commentaires concernant successivement les aspects sémiologiques, l'étiopathogénie et l'anatomie pathologique de ces hypothyroïdies.

OBSERVATIONS

Nous pouvons faire état de 4 observations de ce type dont trois ont été recueillies à la Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique et une au Service des Prématurés.

● **Observations n° 68 et 69 : Enfants B. . . Patrick et B. . . Corinne**
(Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique - Pr. PASQUIÉ).

● B. . . Patrick

Cet enfant, né à terme, pesait 3 Kg 450. Dès la naissance, il présente des difficultés respiratoires majeures avec cyanose importante, crises d'asphyxie, tirage et signes de gêne respiratoire permanente entre les crises.

L'enfant est admis en urgence dans le Service de Chirurgie Infantile. A l'examen, on observe une tumeur cervicale bilatérale, haut située et surtout nette à l'hyperextension de la tête. La tuméfaction est de siège très latéral, beaucoup plus importante à droite qu'à gauche et paraissant provenir de la région sous-maxillaire. Le reste de l'examen est négatif. Il n'y a pas de signes d'hypothyroïdie.

Devant l'aggravation des troubles respiratoires, l'exérèse de la masse droite est décidée. En cours d'intervention, on s'aperçoit que la masse est en fait d'origine thyroïdienne. L'enfant meurt en fin d'intervention. Un examen anatomique est pratiqué sur la pièce d'exérèse thyroïdienne (examen n° 29 108) (fig. n° 27).

● B. . . Corinne

Sœur de l'enfant précédent, Corinne est admise dans le Service de Chirurgie Infantile, dans les mêmes conditions.

Elle présente un goitre congénital volumineux et bilatéral responsable de crises de cyanose avec tirage. L'examen met en évidence des signes discrets d'hypothyroïdie : langue un peu épaissie, infiltration discrète, abondante chevelure néo-natale.

L'oxygénothérapie et la mise en hyperextension de la tête permettent de réduire l'intensité des troubles respiratoires. L'injection de thyroxine fait diminuer le goitre qui disparait totalement en quelques semaines en même temps que les signes d'hypothyroïdie.

● Les antécédents de la famille B. . . sont très particuliers. En effet, il n'existe aucune affection thyroïdienne chez les parents mais trois enfants étaient porteurs d'un goitre néo-natal.

— Un premier enfant, décédé dans un tableau de troubles respiratoires avec cyanose, présentait une tumeur cervicale.

— Le second (B. . . Patrick) meurt à la fin de l'intervention chirurgicale (obs. n° 68).

— La troisième (B. . . Corinne) est porteuse d'un goitre néo-natal dont le diagnostic est fait. Le traitement médical permet la guérison sans séquelle (obs. n° 69).

La mère de ces trois enfants était asthmatique. Elle prenait sans interruption une médication riche en iodure de potassium qu'elle n'avait pas arrêté durant ses trois grossesses.

● **Observation n° 70** (Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique - Pr M. PASQUIÉ

L. . . Marie est admise d'urgence dès la naissance pour un goitre volumineux responsable de troubles respiratoires sévères avec tirage et cyanose.

L'examen clinique met en évidence des signes d'hypothyroïdie manifestes. L'enfant présente une infiltration tégumentaire généralisée et une macroglossie importante. Les traits sont grossiers et épais. Le pouls est ralenti et il existe une tendance à l'hypothermie. L'examen radiographique cervical de profil confirme la compression de la trachée qui est un peu refoulée vers l'avant

L'enfant est aussitôt mise en traitement (thyroxine intra-musculaire). L'hyperextension de la tête et l'oxygénothérapie complètent cette mesure thérapeutique.

Le goitre régresse rapidement et les signes d'hypothyroïdie s'estompent peu à peu. L'enfant est revue un an plus tard : l'examen clinique est strictement normal.

La mère de Marie L. . . présentait une hyperthyroïdie traitée durant toute la grossesse par Lugol et antithyroïdiens.

● **Observation nº 71 : L. . . Sylvie, née le 25.5.71, (Service des Prématurés).**

L. . . Sylvie est née prématurément au bout de 31 semaines. Elle pèse 1 kg 730 ; son périmètre crânien est de 30,5 cm (normale 29 cm) et sa taille est de 41,5 cm (normale 42 cm).

On retrouve deux notions importantes dans les antécédents : d'une part l'existence d'une grossesse hypohormonale qui a justifié une thérapeutique substitutive jusqu'au 5ème mois ; d'autre part, la mère, atteinte d'une hyperthyroïdie, a repris sans interruption un antithyroïdien de synthèse pendant toute sa grossesse (Basolan, * 2 comprimés par jour).

L'examen est sensiblement normal à l'entrée dans le service : il n'existe aucun signe clinique d'hypothyroïdie. Les clichés osseux mettent en évidence l'existence du seul point d'ossification fémoral inférieur. Les points tibiaux supérieurs et cuboïdiens sont absents un mois et demi après la naissance. Le P.B.I. est à 6 gammas. Les tests T3 et T4 et le facteur de thyroxine libre sont normaux. (dosages faits un mois après la naissance).

L'existence d'un retard de maturation osseuse sans dysgénésie patente et sans signe clinique évident nécessitera cependant une surveillance stricte sachant la possibilité d'une hypothyroïdie à révélation différée.

COMMENTAIRES

1/ ASPECTS SÉMIOLOGIQUES

L'aspect sémiologique a été précisé dans plusieurs travaux récents : LELONG et coll. (241), ROGET et coll. (349), PASQUIÉ et FAMILIADES

a) SIGNES CLINIQUES

Le goitre domine le tableau clinique et il est généralement responsable de difficultés respiratoires importantes (obs. nº 68, 69 et 70). L'hypertrophie thyroïdienne de volume variable est constante. Le diagnostic de l'origine thyroïdienne, basée sur la bilatéralité de la tumeur, est en général facile. Cependant, dans une de nos observations (obs. nº 68), la position haute et très latérale de la tumeur faisait penser à une formation d'origine sous-maxillaire ou à un lymphangiome kystique.

Les troubles respiratoires (cyanose, dyspnée avec tirage, signes de gêne respiratoire) étaient présents dans 4 de nos observations. Ils s'expliquent par la disposition anatomique du cou chez le nouveau-né, dont la brièveté favorise le goitre plongeant (315).

L'absence de tout signe clinique à la naissance n'élimine pas le diagnostic. La prise d'antithyroïdiens de synthèse peut en effet déterminer une insuffisance thyroïdienne à révélation différée.

b) SIGNES RADIOLOGIQUES

Le signe essentiel est fourni par les radiographies cervicales de profil. La masse du goitre enserre la trachée et pousse des prolongements latéro et rétro-trachéaux. Ainsi s'explique le rétrécissement de la lumière aérienne et le déplacement trachéal vers l'avant qui constituent des signes tout à fait caractéristiques (LELONG et coll. - 241). Ce symptôme était très net dans l'observation nº 70.

c) SIGNES D'HYPOTHYROIDIE

Ils sont rarement manifestes dès les premiers jours de la vie. Ils peuvent apparaître et s'accentuer au cours des premières semaines comme dans l'observation nº 2 de LELONG (241).

Ils existaient dans deux de nos observations (obs. 69 et 70), particulièrement nets dans l'une d'entre elles (obs. nº 70). Quoiqu'il en soit, la seule notion de l'absorption par la mère de médicaments susceptibles de bloquer l'hormonosynthèse thyroïdienne doit faire systématiquement rechercher une dysgénésie épiphysaire et un retard de la maturation osseuse chez le nouveau-né. Le dosage du P.B.I. confirme la surcharge iodée chez la mère et l'enfant en cas d'absorption d'iodures. La mesure de la fraction hormonale est généralement très abaissée surtout si l'examen est fait précocément.

2/ DIAGNOSTIC

Les règles du diagnostic des hypothyroïdies néo-natales d'origine médicamenteuse découlent des notions précédentes :

a) Tout enfant né d'une mère hyperthyroïdienne traitée par les antithyroïdiens de synthèse doit être examiné à la naissance et surveillé pendant plusieurs mois dans le but de dépister une insuffisance thyroïdienne.

b) Tout goitre néo-natal avec ou sans hypothyroïdie doit faire systématiquement rechercher, par un interrogatoire précis et dirigé de l'entourage, une prise iodée évidente ou le plus souvent cachée dans diverses spécialités pharmaceutiques.

c) Dans ces diverses situations, un examen clinique et paraclinique précis s'impose chez le nouveau-né mais aussi chez la mère.

3/ÉTIOPATHOGÉNIE

Les causes principales de ces hypothyroïdies sont au nombre de deux : l'absorption d'iodure d'une part et la prise d'antithyroïdiens de synthèse d'autre part. Ces substances entrainent un blocage de l'hormonogénèse thyroïdienne fœtale et, secondairement, une élévation du taux plasmatique de la T.S.H. responsable de l'hyperplasie glandulaire.

a) ÉTIOLOGIES

– ABSORPTION D'IODURES PAR LA MERE

Le nombre des observations publiées dépasse actuellement la trentaine (18 cas recencés en 1964 par LELONG - 241). Dans l'immense majorité des cas il s'agit de mères atteintes d'asthme chez lesquelles des thérapeutiques à base d'iodure de potassium sont prescrites pendant toute la durée de la grossesse. Il semble que la constitution d'un goitre intra-utérin nécessite l'absorption d'iode de manière précoce et à doses fortes (PARMELEE (314).

L'iodure traverse librement la barrière placentaire comme le prouvent, en particulier, les résultats obtenus par JOB et coll. chez ses trois malades (208). Il existe une élévation importante de l'iode plasmatique total chez

les mères et leurs enfants (obs. nº 1 et 3 de JOB), et un écart excessif entre l'iode total et l'iode hormonal chez les enfants. (208).

L'excès d'iodures inhibe l'organification de l'iode car l'ionoidinium qui se combine avec les iodures en excès se transforment en I_3 incapable de se fixer sur les restes tyrosyls de la thyroglobuline (cf. Rappel physiologique au chapitre des troubles de l'hormonosynthèse).

— PRISE D'ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE DURANT LA GROSSESSE

L'administration d'antithyroïdiens de synthèse peut provoquer un goitre avec ou sans hypothyroïdie. Le passage transplacentaire de ces substances a été démontré dès 1945 par DAVIS, FORKER et AETON (cités par PETERSON - 318). Il semble cependant que cette éventualité soit très inconstante ainsi que le souligne LELONG (241).

Il convient toutefois de distinguer deux cas selon que l'antithyroïdien est donné à une hyperthyroïdienne ou à une euthyroïdienne. Dans la première éventualité, de loin la plus fréquente, il faut tenir compte du rôle de la thyréotoxicose maternelle. En fait il existe une différence nette dans le groupe des goitres néo-nataux avec hyperthyroïdie entre les enfants nés de mère soumise aux antithyroïdiens. Chez ces derniers l'hyperthyroïdie n'existe pas à la naissance et n'apparait qu'au bout de quelques jours (LELONG - 241) ce qui prouve bien le rôle toxique important joué par la médication antithyroïdienne chez l'enfant. Dans la deuxième éventualité, beaucoup plus rare, l'antithyroïdien donné à une femme euthyroïdienne peut déterminer une hypothyroïdie néo-natale avec goitre (in 241).

b)PHYSIOPATHOLOGIE

— LE ROLE PRINCIPAL EST JOUÉ PAR L'AUGMENTATION DU TAUX PLASMATIQUE DE LA T.S.H. FŒTALE. JOB et coll. (208) ont dosé la T.S.H. chez leurs trois malades et ils ont observé des taux, très augmentés dans deux cas, normal dans le troisième. Les taux élevés correspondent aux observations où l'iode hormonal était au-dessous de la normale chez les enfants. Par contre, dans l'observation où le taux plasmatique de la T.S.H. est normal, celui de l'iode hormonal l'est également. Par ailleurs, le taux de la T.S.H. revient à la normale au fur et à mesure que l'opothérapie thyroïdienne substitutive fait augmenter l'iode hormonal. (obs. nº 2 de JOB - 208). Tous ces faits confirment les données classiques et en particulier l'observation de MURRAY et coll. (292) citée par JOB et coll. (208) où l'on avait constaté une élévation très nette du taux de la T.S.H. dosée par la méthode biologique. Il est à noter qu'une hyperactivité néo-natale de l'axe hypothalamo-hypophysothyroïdien existe à l'état physiologique comme l'ont montré les travaux de FISHER (127) et BLIZZARD (45). Elle est sans commune mesure avec l'hypersécrétion de T.S.H. notée dans ce type d'hypothyroïdie.

— Certains **facteurs favorisants** méritent d'être signalés car la relative rareté de ces hypothyroïdies est en contradiction avec la fréquence des causes qui peuvent les déterminer.

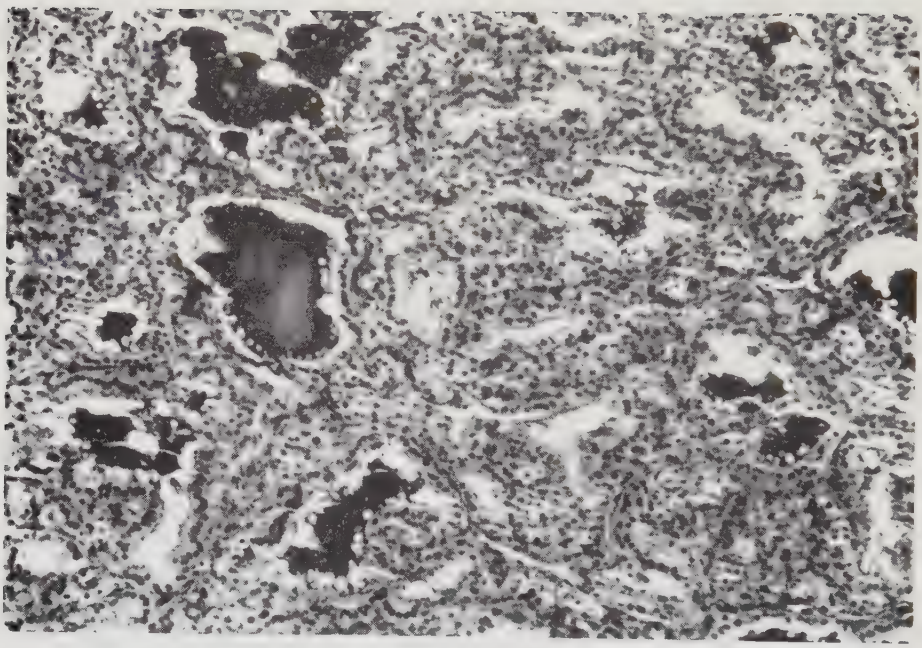


Figure nº 27 : Goitre végétant pseudo-papillaire (observation nº 68).

. Facteurs familiaux ou individuels : CROUGHS et VISSER (93), MORNEX et coll. (289), JOB et coll. (208).

. Facteurs maternels : possibilité inconstante d'une suppléance par la traversée transplacentaire des hormones thyroïdiennes qui n'est pas toujours suffisante : JOB (208), SMITH et MONTALVO (391).

. Facteurs thyroïdiens fœtaux : La durée de l'inhibition de l'organification par un excès d'iode serait relativement brève pour WOLFF (453, 455). La thyroïde fœtale pourrait s'adapter à la situation créée par un excès d'iodure en diminuant le trapping (BRAVERMAN et INGBAR - 60).

4/ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

Les documents anatomiques sont rares. L'aspect anatomique est assez monomorphe. Du point de vue macroscopique, le goitre est diffus et l'hyperplasie porte sur l'ensemble de parenchyme glandulaire. La molesse et la vascularisation abondante constituent des caractères habituels auxquels il faut ajouter l'exagération de la lobulation fœtale.

L'histologie objective le caractère homogène de ces goitres. Dans l'observation nº 68 il s'agissait d'un goitre végétant pseudo-papillaire avec des vésicules de taille variable, un épithélium hyperplasique et une charge colloïdienne irrégulière (Dr FAMILIADES, Service d'Anatomie Pathologique Pr. H. BOUISSOU (fig nº 27).

CONCLUSIONS

Les goitres néo-nataux avec hypothyroïdie dus à l'absorption de certains médicaments par la mère représentent une étiologie rare mais grave des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant.

L'administration précoce et prolongée d'iodures pendant la grossesse constitue la cause la plus fréquente.

La notion de prévention doit dominer les préoccupations du médecin généraliste, de l'obstétricien et du pédiatre.

- Il faut proscrire les médicaments à base d'iode et peut être aussi ceux qui contiennent un autre halogène durant la grossesse des asthmatiques.

- Les enfants nés de mère hyperthyroïdienne traitée pendant la grossesse doivent être examinés attentivement à la naissance et au cours des premières semaines de façon à dépister rapidement une insuffisance thyroïdienne.

MYXOEDEMES PAR THYROIDITE LYMPHOCITAIRE ET HYPOTHYROIDIES JUVÉNILES INVOLUTIVES

1/GÉNÉRALITÉS

Ces dix dernières années, plusieurs auteurs ont rapporté des observations d'hypothyroïdie infantile en rapport avec une thyroïdite lymphocytaire (BERGLUND - 22, NILSSON et DONIACH - 303, WINTER et BONGIOVANNI - 452, CHAPTAL et coll. - 71, SALLE et coll. - 362, JEUNE et coll. - 198, GREENBERG et coll. - 151). La preuve de la thyroïdite est apportée de différentes manières. BERGLUND, NILSSON et WINTER se basent uniquement sur la positivité des recherches immunologiques. Par contre SALLE, CHAPTAL, JEUNE et GREENBERG exigent la signature anatomique de la thyroïdite : infiltration lymphocytaire diffuse du tissu interstitiel et hyperplasie épithéliale avec métaplasie oncocytaire.

D'autres auteurs ont publié des cas assez semblables sous le terme d'hypothyroïdie juvénile involutive (BURKE - 61, BENOIT et JACOBSON 21, JOB et coll. - 204, ROSSIER et coll. - 353, FONTAINE et coll. - 129). En l'absence de documents anatomiques, ces auteurs pensent qu'il faut conserver une distinction entre les deux entités. La thyroïdite lymphocytaire juvénile se caractérise par une forte incidence dans le sexe féminin, par l'existence préalable d'un goitre et par l'évolution lente vers une involution scléreuse de la glande thyroïde. L'hypothyroïdie involutive serait en apparence primitive. Une égale répartition entre les sexes et l'absence de goitre préalable la distinguerait des hypothyroïdies par thyroïdite.

Cependant, il est vite apparu que l'existence d'anticorps antithyroïdiens n'avait pas une valeur diagnostique formelle. Par ailleurs de nombreux auteurs ont insisté sur la valeur absolue de la preuve anatomique. C'est l'opinion de CHAPTAL, FOLEY, SALLE, JEUNE et GREENBERG dont les observations ont bénéficié d'une étude anatomique par biopsie thyroïdienne. Pour JEUNE il n'est pas possible de prendre partie si l'on ne dispose pas des données histopathologiques (198). A cet égard la série importante de 15 observations rapportées par WINTER et BONGIOVANNI n'est pas interprétable puisqu'elle ne comporte ni étude cartographique ni biopsie thyroïdienne (452).

Nous envisagerons essentiellement dans ce chapitre les rapports qui existent entre certaines hypothyroïdies infantiles d'apparition tardive et les thyroïdites lymphocytaires. La place des hypothyroïdies involutives sera précisée ensuite.

2/FRÉQUENCE

La thyroïdite lymphocytaire infantile est fréquente dans les pays anglo-saxons et en Suède (250 cas colligés en 1968 par HUMBERT et coll., cités par JEUNE - 198). En France par contre, cette affection semble d'une extrême rareté. Avec JEUNE et coll. on peut se demander si elle est véritablement exceptionnelle ou si elle est simplement méconnue. La discrétion ou l'absence du goitre, le caractère modéré ou nul de la sémiologie fonctionnelle sont en faveur de la seconde hypothèse. Cependant l'évolution fréquente vers l'insuffisance thyroïdienne parait incompatible avec la méconnaissance pure et simple de l'affection. Du reste, l'incidence de la maladie peut être variable suivant la région considérée. LEBOEUF (cité par JEUNE - 198) a noté des fréquences très variables dans des régions différentes des États-Unis.

La fréquence de l'hypothyroïdie au cours de la thyroïdite lymphocytaire de l'enfant est diversement appréciée. GREENBERG en note 4 cas sur 32 thyroïdites prouvées anatomiquement (151). En fait, les seules études valables sont celles qui font appel à des examens successifs des enfants porteurs d'une thyroïdite. SAXENA et CRAWFORD ont publié en 1962 une série de 32 thyroïdites juvéniles. Au premier examen ils notaient 7 hypothyroïdies. Lors du dernier contrôle, le nombre des hypothyroïdiens passait à 17 soit 53,1 % (370). Il n'est pas sans intérêt de noter que le nombre des hypothyroïdies était plus important dans les groupes où la durée d'évolution du goitre était supérieure à 5 ans (11 cas). L'évolution naturelle de la thyroïdite lymphocytaire juvénile parait donc se faire, comme chez l'adulte pour la maladie de HASHIMOTO, vers l'insuffisance thyroïdienne par atrophie scléreuse.

La forte prédominance de la maladie dans le sexe féminin (90 % des cas) n'a pas encore reçu d'explication. Des antécédents familiaux de dysthyroïdie sont fréquemment observés (14 fois sur 32 malades dans la série publiée par GREENBERG et CZERNICHOW - 151).

3/ PATHOGÉNIE

Les études sont fort nombreuses mais au fur et à mesure que de nouveaux travaux sont publiés la physiopathologie apparait de plus en plus complexe.

Il semble exclu que les lésions anatomiques observées correspondent à une réaction immunologique normale de défense contre un antigène normalement exclu de la circulation sanguine comme on l'avait cru. Il existe en effet dans le sérum des individus normaux, des quantités de thyroglobuline, certes faibles, mais suffisantes pour être antigéniquement actives.

L'origine auto-immune des thyroïdites parait certaine sur la foi d'arguments sérologiques et expérimentaux.

— Les examens sérologiques sont positifs dans plus de 90 % des cas dans les thyroïdites chroniques. Une des réactions d'hémagglutination passive ou de fixation du complément est fortement positive dans 80 % des cas (BERTHAUX et MOULIAS - 32).

— Les lésions histologiques obtenues chez l'animal par injection d'extraits salins de corps thyroïde homologue mélangé à l'adjuvant complet de FREUND sont analogues à celles que l'on observe dans les thyroïdites humaines. La recherche des anticorps antithyroglobuline est positive dans le sérum de ces animaux. Des résultats analogues ont été obtenus dans des espèces animales différentes et en utilisant d'autres antigènes que l'extrait salin de glande thyroïde : thyroglobuline hétérologue, thyroglobuline modifiée de différentes manières.

Ces faits seraient en faveur du rôle pathogène des antigènes thyroïdiens dont certaines modifications structurales entraineraient une augmentation de l'antigénicité et une perte de la tolérance immunitaire.

En fait de nombreuses constatations rendent difficiles cette interprétation ; ce sont :

— Les différences entre les syndromes expérimentaux et les maladies humaines : la maladie expérimentale a une tendance à la régression spontanée alors que la thyroïdite humaine évolue au contraire sur un mode chronique.

— Les recherches systématiques des anticorps antithyroïdiens sont souvent positives dans certaines affections non thyroïdiennes (maladie de BIERMER, Trisomie 21, dysgénésie gonadiques).

— La positivité fréquente des recherches sérologiques chez les ascendants suggère l'intervention de facteurs génétiques. DONIACH et coll. ont noté des anticorps antithyroïdiens chez 65 % des mères et 30 % des pères d'enfants atteints de thyroïdite. (303).

Tous ces faits peuvent s'expliquer par une prédisposition génétique particulière de l'individu caractérisé par une réactivité excessive limitée à des antigènes de certaines glandes endocrines ou de la muqueuse gastrique. A cet égard il n'est pas superflu de rappeler l'origine embryologique commune du parenchyme thyroïdien et du tissu digestif. Quoiqu'il en soit l'importance pratique de ces notions n'est pas à négliger puisque la forte positivité des réactions d'hémagglutination passive et de fixation du complément permet d'affirmer de façon presque formelle le diagnostic de thyroïdite (ANDERSON cité par BERTHAUX et MOULIAS - 32).

4/ SÉMIOLOGIE

a) SIGNES CLINIQUES

La thyroïdite se manifeste le plus souvent après l'âge de 7 ans. Elle est exceptionnelle avant 2 ans.

Certains signes fonctionnels peuvent être retrouvés le plus souvent à postériori : sensation douloureuse cervicale, dysphagie ou dysphonie plus rarement.

Le goitre marque le début apparent de l'affection, il est modéré, diffus, ferme, mobile, lisse ou granuleux. Il peut cependant manquer dans quelques observations exceptionnelles. (198, 362).

Les signes endocriniens sont le plus souvent absents au début. Au fur et à mesure que l'affection évolue les chances augmentent de voir apparaitre les signes d'insuffisance thyroïdienne (370).

b) SIGNES BIOLOGIQUES

L'étude du métabolisme de l'iode donne des résultats variables. La fixation peut être normale ou basse. La dissociation entre le P.B.I. (normal ou élevé) et le B.E.I. (abaissé) est un bon signe d'orientation.

La cartographie thyroïdienne permet d'éliminer une ectopie qui représente la cause la plus fréquente des hypothyroïdies à révélation tardive. Elle met en évidence une fixation souvent hétérogène, en tous cas abaissée, quelquefois même pratiquement nulle.

Le test de QUERIDO permet d'écarter une ectopie épuisée et surtout une hypothyroïdie d'origine haute. En effet la fixation ne se modifie pas ou très peu sous stimulation prolongée par la thyréostimuline.

La présence d'anticorps antithyroïdiens est d'une grande fréquence sinon constante. Aux méthodes classiques (recherche d'anticorps antithyroglobulines et d'anticorps fixant le complément en présence d'antigènes microsomal), sont venues s'ajouter les techniques d'immunofluorescence qui permettent la détection de l'anticorps actif contre le deuxième antigène de la colloïde et les méthodes in vitro qui assurent la mise en évidence des anticorps cytotoxiques. Enfin les recherches récentes ont mis l'accent sur les phénomènes immunitaires purement cellulaires. Certaines réactions donneraient un pourcentage de résultats positifs presque absolu : formation de rosettes en immunocyto-adhérence, test de transformation blastique des lymphocytes en présence de divers antigènes thyroïdiens (REINERT - 339).

En fait les anticorps peuvent manquer ou être à des taux peu significatifs dans les thyroïdites avec myxoedeme sans goitre (DONIACH). Ils peuvent être également absents dans les cas évolués où l'on peut admettre que les phénomènes d'immunisation se sont éteints par disparition des antigènes responsables.

La mesure du taux plasmatique de la T.S.H. met en évidence des valeurs le plus souvent élevées (JEUNE, GREENBERG). GREENBERG et CZERNICKOW (151) ont trouvé une corrélation inverse entre le taux de la T.S.H. (élevé) et les valeurs de la thyroxine libre et de l'index de thyroxine libre (abaissés). Ces mêmes auteurs ont noté une corrélation entre le taux de la T.S.H. plasmatique et le titre des anticorps antithyroïdiens dont les élévations respectives sont parallèles. Par contre il n'existe aucune relation significative entre le degré des altérations anatomiques et les autres critères, cliniques ou biologiques. Ainsi, la preuve formelle de la thyroïdite ne peut être donnée que par la biopsie.

6/ ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

La technique de biopsie est fonction de l'existence et de l'absence de goitre. Selon les cas on peut être amené à faire une drill-biopsie ou une biopsie chirurgicale. Les critères histologiques qu'il faut exiger pour porter

le diagnostic de thyroïdite sont au nombre de trois :

— Les lésions de l'épithélium thyroïdien sont caractérisées par un aspect hyperplasique : augmentation de la taille des cellules, modification des caractères du cytoplasme (plus clair, oxyphile, granuleux), noyaux plus petits, irréguliers, pycnotiques, mitoses rares. Cet ensemble, décrit par HURTHLE, est connu sou le nom de métaplasie oncocytaire.

— Les lésions interstitielles sont représentées par des infiltrats lymphocytaires qui peuvent s'organiser en follicules groupés autour d'un centre plus clair. On peut rencontrer des éléments plasmocytaires. L'infiltration est en règle diffuse.

— La sclérose interstitielle augmente progressivement pour aboutir en quelques années à la fibrose glandulaire définitive.

Ces lésions anatomiques ont deux caractéristiques principales :

— Elles sont diffuses ce qui les oppose aux thyroïdites localisées, dépourvues de toute expression clinique et biologique, que l'on rencontre dans certaines affections thyroïdiennes ou générales.

— Elles sont évolutives ; la lésion initiale est en effet épithéliale. L'infiltrat lymphocytaire s'installe ensuite en même temps que progresse la métaplasie oncocytaire et que débute la sclérose. Dans un troisième temps la fibrose extensive désorganise l'architecture de la glande.

7/ NOSOLOGIE-CONCLUSIONS

L'hypothyroïdie par involution thyroïdienne acquise constitue pour certains auteurs une entité différente de l'hypothyroïdie par thyroïdite. La répartition égale entre les sexes et l'absence de goitre dans les antécédents seraient les éléments distinctifs de cette variété d'hypothyroïdie.

En fait, les observations rapportées avec ce diagnostic n'ont pas été étudiées sur le plan anatomique. D'ailleurs JOB et coll. admettent que la présence d'anticorps antithyroïdiens pose le problème des relations nosologiques entre ces deux affections. WINTER et coll. (452) pensent que ces deux termes représentent probablement deux aspects de la même maladie. Cependant JOB et coll. tirent argument de l'absence de goitre pour réfuter la thyroïdite lymphocytaire. Mais les observations de SALLE et JEUNE en particulier sont la preuve que la thyroïdite juvénile peut exister d'emblée sous une forme non goitreuse et provoquer un myxoedème (198, 362).

Il est vraisemblable que ces deux aspects constituent deux stades évolutifs différents du processus de thyroïdite. A cet égard, le recours à la biopsie thyroïdienne constitue un geste indispensable pour affirmer le diagnostic.

HYPOTHYROIDIES ET CYSTINOSE (68, 180, 190).

CHAN, LYNCH, BAYLEY et FRASER (68) ont rapporté en 1970 une étude clinique, endocrinologique et histologique complète portant sur 16 malades atteints de cystinose. Quatre de ces enfants présentaient des signes cliniques ou biologiques d'insuffisance thyroïdienne.

L'étude de la fixation thyroïdienne est basse dans deux cas (obs. no 1 et 15 de CHAN). Elle est normale dans le cas no 12, mais le taux de T_4 total est abaissé à 3 microgrammes pour 100 ml. Le test de QUERIDO est négatif dans les trois cas où il a été réalisé. Le test au perchlorate est positif dans les observations 12 et 15.

Les auteurs ont pu réaliser une étude biochimique du parenchyme thyroïdien après administration d'iode 131 dans un cas (obs. no 9). L'enfant ne présentait aucun signe clinique ou biologique d'insuffisance thyroïdienne. Cependant l'analyse biochimique est anormale : élévation de la teneur en iode inorganique (46 %), teneur en M.I.T. plus élevée que la teneur en D.I.T. Ces résultats sont en faveur d'un trouble de l'hormonogénèse portant sur l'oxydation et l'organification des iodures.

L'étude histopathologique a été réalisée dans 8 cas. Dans 7 observations il existait des signes d'atrophie glandulaire : follicules thyroïdiens atrophiques et collabés, épithélium de taille réduite, colloïde d'aspect anormal. Dans une observation il existait d'abondants cristaux biréfringents dans les cellules épithéliales.

L'étude anatomique de l'hypophyse a mis en évidence une hyperplasie des cellules thyréotropes comparables à celle que l'on observe dans le myxoedème thyroïdien primitif.

Les relations qui existent entre ces deux affections ont été discutées par CHAN et coll. qui soulignent la fréquence des dépots de cristaux de cystine dans les cellules de l'épithélium thyroïdien. Ces faits avaient déjà été notés par JACKSON et CLARKE dans le cadre d'études systématiques (190). CHAN émet l'hypothèse d'une action toxique directe de la cystine sur les enzymes intervenant dans les phosporylations oxydatives dont dépend l'étape initiale de l'hormonosynthèse thyroïdienne.

L'intérêt pratique de ces notions n'est pas à négliger. Le nanisme et le retard osseux observés chez les enfants atteints de cystinose sont souvent hors de proportion avec la gravité des perturbations de la fonction rénale. Ces malades doivent être régulièrement suivis sur le plan endocrinologique afin de dépister suffisamment tôt une insuffisance thyroïdienne qui nécessiterait l'institution de l'opothérapie substitutive.

ANOMALIES HEREDITAIRES DE LA T.B.G. (96).

Leur connaissance est relativement récente puisqu'elle ne date que de 1961. BEIERWALTERS et coll. ont d'abord décrit une famille chez laquelle 8 membres étaient porteurs d'une élévation de la T.B.G. En 1966, NIKOLAI et SEAL ont rapporté le cas inverse d'une famille où il existait une déficience de la T.B.G., transmise sur le mode dominant lié au chromosome X. D'autres observations concernant ces deux entités ont été rapportées depuis lors, mais le nombre de cas publié demeure très restreint.

La latence clinique absolue de ces anomalies biologiques explique en partie la grande rareté de ces faits. On note un P.B.I. diminué en cas de

déficience et augmenté en cas d'élévation de la T.B.G. Le diagnostic est permis par les techniques d'électrophorèse; le pourcentage de la T3 est anormalement haut en cas de déficience de la T.B.G. C'est l'inverse dans l'élévation de la T.B.G.

La transmission se fait sur le mode dominant lié au chromosome X.

AUTRES ASSOCIATIONS

1/ HYPOTHYROIDIE ET SARCOIDOSE (56, 173).

Les localisations thyroïdiennes de la sarcoidose sont relativement rares. Elles se verraient dans 4 % des cas selon BRANSON et PARK (56). Elles sont le plus souvent asymptomatiques et ne donnent lieu que très rarement à des signes d'atteinte thyroïdienne comme dans l'observation de HEMMINGS (173).

2/ HYPOTHYROIDIE ET CITRULLINÉMIE

Parmi les 5 observations de citrullinémie connues dans la littérature, l'une d'entre elles, rapportée par MAC MURRAY s'accompagne d'une insuffisance thyroïdienne (P.B.I. abaissé à 3,8 gammas et fixation maximum de l'iode 131 à 14 %). Le test de QUERIDO est en faveur d'une hypothyroïdie d'origine haute puisque la fixation passe à 28 % sous T.S.H. L'existence d'anomalies électriques et la présence d'une atrophie cérébrale à l'encéphalographie gazeuse, sont en faveur d'une hypothyroïdie d'origine haute par encéphalopathie.

CONCLUSIONS

Telle est l'étude analytique de nos observations. La fréquence des étiologies s'établit de la manière suivante dans notre série :

— Dysgénésie : 50 cas soit 71,5 %.
  - Athyréoses : 16 cas soit 22,8 %.
  - Ectopies: 34 cas soit 48,5 %.

— Hypothyroïdies d'origine haute, 11 cas soit 15,7 %.

— Troubles de l'hormonogénèse, 5 cas soit 7,15 %.

— Causes plus rares (absorption médicamenteuse, iodures et antithyroïdiens par la mère) : 4 cas soit 5,71 %.

Ces chiffres sont finalement assez superposables à ceux qui ont été publiés dans la littérature.

— La fréquence des dysgénésies est un peu inférieure à celle que donnent les Auteurs Nancéens (75 %).

— L'incidence des ectopies est également un peu plus faible que celle de ces auteurs mais nous avons vu que ces résultats n'étaient pas fondamentalement différents.

— Enfin, la seule différence notable réside dans la fréquence des hypothyroïdies d'origine haute dont on a vu qu'elles étaient rarissimes dans la littérature classique, à ne considérer il est vrai que les déficits thyréotropes isolés.

Il est évident que ces chiffres sont fonction des modalités du recrutement des malades. Le nombre de nos observations est en tous cas insuffisant pour qu'ils aient une grande valeur statistique.

TROISIEME PARTIE

TRAITEMENT

Les problèmes posés par le traitement des hypothyroïdies infantiles sont nombreux, à une époque où les phénomènes de croissance sont chiffrés et appréciés d'une façon scientifique. La base de la thérapeutique est l'opothérapie thyroïdienne substitutive. Toutes les variétés d'insuffisances thyroïdiennes relèvent de ce traitement à quelques nuances près.

Depuis quelques années la surveillance régulière de ces malades est apparue nécessaire dans un double but. A court terme et à moyen terme, la posologie des extraits thyroïdiens doit être adaptée de façon aussi exacte que possible. A long terme, il faut apprécier l'avenir de ces enfants en particulier sur le plan mental. Nous insisterons plus particulièrement sur ces notions qui ont été à l'origine de la création de consultations spécialisées dans les problèmes de croissance et d'endocrinologie infantile.

Ainsi nous envisagerons successivement :

— Les bases du traitement qui dépendent des effets physiologiques des hormones thyroïdiennes.

— Les moyens thérapeutiques,

— Les indications thérapeutiques globales et certaines indications particulières.

— Enfin, les résultats du traitement, c'est-à-dire le pronostic général.

BASES THÉRAPEUTIQUES

Pour mieux comprendre les modalités du traitement il convient de rappeler brièvement les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes, notions dont les conséquences thérapeutiques sont nombreuses.

1/ EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES

Il faut considérer la description des effets biologiques bruts et les mécanismes intimes de l'action hormonale.

a) EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Nous insisterons surtout sur ceux qui ont une relation directe avec la croissance

ACTIONS MÉTABOLIQUES

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la régulation de la thermogénèse en stimulant la CALORIGENESE. Cette action est trop

connue pour être développée davantage. L'augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène et la production de chaleur sont les conséquences des effets de l'hormone sur les différents secteurs du MÉTABOLISME INTERMÉDIAIRE.

. MÉTABOLISME PROTIDIQUE

A dose physiologique, les hormones thyroïdiennes augmentent la rétention azotée et favorisent les synthèses protéiques. Au contraire leur administration excessive entraîne la négativation du bilan azoté.

. MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Les effets sur le métabolisme lipidique sont assez mal précisés. La synthèse et le catabolisme sont augmentés de façon variable en fonction du taux de la libération hormonale : catabolisme dans l'hyperthyroïdie, synthèse accrue dans l'insuffisance thyroïdienne.

. MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

L'hormone thyroïdienne intervient à tous les niveaux de ce métabolisme : augmentation de l'absorption intestinale des monosaccharides, mobilisation des réserves glycogéniques hépatiques avec augmentation de la glycogénolyse, augmentation de l'utilisation périphérique du glucose. Ces effets sont étroitement liés aux actions de l'insuline et des catécholamines. L'injection de T3 ou T4 chez le rat' s'accompagne d'une augmentation de la dégradation de l'insuline marquée. D'autre part, les hormones médullo-surrénaliennes potentialisent les effets des hormones thyroïdiennes.

. VITAMINES

L'accroissement des activités métaboliques sous l'effet de la thyroxine provoque des besoins accrus en coenzymes et en vitamines, particulièrement nets pour les vitamines du groupe B.

– ACTIONS TISSULAIRES

Elles résultent des effets métaboliques qui viennent d'être résumés.

. LE ROLE DES HORMONES THYROIDIENNES DANS LA CROISSANCE OSSEUSE SE MANIFESTE par toute une série d'actions : activation du cartilage de conjugaison, accélération de la vitesse d'ossification des épiphyses et des os courts, rôle dans l'ossification des os de membrane, action sur la maturation du bourgeon dentaire et sur son éruption.

Les conséquences du défaut d'hormone thyroïdienne sont l'arrêt de la croissance en longueur (action sur le Cartilage de conjugaison) et le retard de la maturation osseuse (action sur les noyaux épiphysaires). Ces troubles font partie des symptômes les plus précoces et les plus sensibles de l'insuffisance thyroïdienne. Ils existent dans la période anté-natale comme le prouvent les modifications de la structure osseuse observées dans le myxoedème précoce.

Il existe une synergie d'effet avec l'hormone de croissance hypophysaire, les hormones thyroïdiennes étant dépourvues de toute action sur la croissance chez l'animal hypophysectomisé.

L'intervention des hormones thyroïdiennes dans la MATURATION et le DÉVELOPPEMENT DU SYSTEME NERVEUX est également essentielle. Tous les phénomènes de différenciation et de maturation sont intéressés : formation des faisceaux cérébro-spinaux, myélinisation des fibres nerveuses. On conçoit dès lors la grande sensibilité du système nerveux central à un manque d'hormone thyroïdienne puisque la maturation cérébrale commence très tôt dans la vie intra-utérine. L'hormone thyroïdienne parait jouer un rôle majeur dans l'organogénèse du tissu cérébral, rôle qui est à rapprocher de son action inductrice sur la déshydrogénase-succinique cérébrale. (BONGIOVANNI).

Au total, l'intervention des hormones thyroïdiennes est diffuse mais les effets les plus évidents se font sur la croissance et la maturation osseuse sur le développement cérébral et sur les fonctions musculaires.

b) MECANISMES DE L'ACTION HORMONALE

Seules les hormones libres (T3 et T4) ont la possibilité de pénétrer dans les cellules, placenta excepté. Au niveau cellulaire la transformation des hormones thyroïdiennes se fait selon des modalités variables.

—TRANSFORMATION ACTIVATRICE

La molécule hormonale subit des transformations dites activatrices à l'intérieur des cellules qui sont les mêmes pour tous les organes. Ces mécanismes, d'une grande complexité, ne sont encore qu'entrevus. SALVATORE (364) a montré que la pénétration et la fixation intra-cellulaires des iodothyronines sont les conditions préalables à toute activité métabolique. Il existerait un système de fixation endocellulaire soluble (C. TBG) ou particulaire, analogue au système de fixation plasmatique (TBG) et en équilibre avec lui.

L'importance de la pénétration cellulaire est fonction du nombre de sites disponibles sur les systèmes intra et extra-cellulaires (364), de l'équilibre entre les systèmes protéiques plasmatiques et endocellulaires et d'un grand nombre de facteurs encore mal connus. La séquence biochimique de l'activation hormonale pourrait être une désiodation du noyau alpha des iodothyronines puis la fixation sur le C. TBP donnant naissance à un complexe actif et enfin un clivage de ce complexe (SOUFIR - 393). Les derniers éléments restant sont désiodés par le système de déshalogénation périphérique.

—DÉGRADATION HÉPATO-RÉNALE

Les tissus hépatique et rénal possèdent en plus des fonctions précédentes le pouvoir de dégrader les iodothyronines. Ce processus fait intervenir la dégradation de la chaine alanyl et la conjugaison de la fonction phénol (393)

Les conséquences métaboliques de la pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes sont nombreuses : stimulation de la synthèse protéïque, augmentation des synthèses enzymatiques, action de membrane (augmentation de la quantité d'adényl-cyclase et par conséquent accroissement des disponibilités en AMP cyclique).

c) VARIABILITÉ DES BESOINS

Cette notion pratique découle naturellement des données précédentes. La synthèse et la libération hormonale sont évidemment fonction de la demande tissulaire périphérique qui varie selon l'activité, l'âge, l'intensité des phénomènes de croissance. Ces affirmations peuvent être considérées comme des «lieux communs». La pratique clinique quotidienne montre bien qu'il faut en tenir compte dans l'ajustement thérapeutique.

2/CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

Il est bon de rappeler les exigences d'une opothérapie thyroïdienne correcte. Elle doit être **précoce, substitutive, permanente** et **indéfinie.** Surtout elle doit être **soumise à une surveillance régulière** pour juger si elle

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Ils sont presque exclusivement représentés par l'hormonothérapie substitutive.

1/ HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

a) PRÉPARATION A BASE DE GLANDE THYROIDE

La poudre de glande thyroïde ou extrait thyroïdien est un mélange de protéines iodées actives et de composés dépourvus de toute action hormonale. La correspondance est de 0,01 g de poudre pour 0,05 g de glande fraîche.

L'activité hormonale est variable d'une préparation à l'autre puisque le titrage en iode organique varie entre 0,17 et 0,23 % selon les cas (ALBEAUX – FERNET – 6). Il convient donc d'utiliser la même préparation tout au long du traitement.

L'extrait thyroïdien est actif par voie orale. Il existe un temps de latence d'une semaine environ avant que l'effet thérapeutique se manifeste. L'action est prolongée avec un effet remanent de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Les spécialités du commerce sont nombreuses. La forme lyophilisée, d'un prix de revient relativement élevé, n'a pas d'avantage particulier sur la forme classique d'extrait thyroïdien. Les comprimés sont dosés à 1 cg, 5 cg, et 10 cg. La dose journalière doit être prise en une seule fois le matin.

b) THYROXINE (*)

Il existe trois formes, lévogyre, dextrogyre et racémique. Seules les deux dernières formes sont disponibles dans notre pays.

La thyroxine racémique est présentée sous trois formes :

– Comprimés dosés à 0,5 mg (un comprimé égale 10 mg d'extrait thyroïdien).

– Gouttes (1 ml égale 2 mg)

– Ampoules (1ml égale 1 mg), injectables par voie intra-musculaire, sous-cutanée ou intra-veineuse).

L'équivalence est en moyenne de 10 cg d'extrait thyroïdien pour 0,1 ou 0,2 mg de thyroxine.

---

* Thyroxine Roche

La forme dextrogyre, dépourvue d'action hormonale, est utilisée pour son action métabolique dans les dyslipidémies. (**).

c) TRIIODOTHYRONINE (***)

Sa rapidité d'action est grande (temps de latence : 1 à 2 heures) mais sa durée d'action est brève (6 heures au maximum). Elle se fixe peu sur les protéïnes porteuses. Pour toutes ces raisons il est indispensable de fractionner les doses en 4 ou 5 prises journalières.

Elle est présentée sous forme de comprimés dosés à 25 mg de iodothyronine.

L'équivalence d'un comprimé est respectivement de 3 cg pour la Trithyrone et de 5 cg d'extrait thyroïdien pour le Cynomel.

d) PROTÉINES IODEES

Ces préparations, actives par voie orale, ont une composition voisine de la Thyroglobuline. Il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques ; en réalité elles sont peu utilisées dans le traitement des hypothyroïdies de l'enfant. On peut ranger dans cette catégorie, les protéïnes iodées de façon artificielle.

2/ IODE

Dans les chapitres précédents nous avons vu les modalités d'intervention de l'iode dans la synthèse hormonale : elles dépendent de la posologie et de la durée du traitement. Ses propriétés inhibitrices de l'hormonosynthèse lui valent quelques indications dans l'hyperthyroïdie. Son indication principale dans l'hypothyroïdie, en dehors des goitres endémiques, est représentée par certains troubles de l'hormonosynthèse.

3/ HORMONE THYREOTROPE

Ce traitement logique en cas d'hypothyroïdie d'origine haute, se heurte actuellement à de nombreuses difficultés. La principale est la forte antigénicité des préparations utilisées à l'origine d'accidents d'intolérance et d'inefficacité thérapeutique.

Il est illogique dans les autres formes où il existe déjà une hyperstimulinie endogène secondaire à la carence en hormone thyroïdienne circulante.

4/TECHNIQUES CHIRURGICALES

Elles sont au nombre de deux, la transplantation thyroïdienne et l'autogreffe.

a) LA TRANSPLANTATION THYROIDIENNE d'une glande ectopique a été réalisée par certains auteurs (BRANCHI et Coll., CHARDOT et coll tous cités par BERTHIER – 34) dans le but d'éviter les phénomènes de compression dus à des ectopies linguales à forme tumorale ou pour amé-

---

** Debretol Choay, Biotirmone Solac

***Trithyrone Corbière, Cynomel Toraude

liorer la sécrétion hormonale du tissu transplanté. BERTHIER en rapporte deux cas dans sa thèse (obs. n°32 et 54). Dans l'observation n°34, l'ectopie fut transplantée entre les muscles thyro-hyoïdiens. Cependant, le traitement par les extraits thyroïdiens fut repris après quelques mois d'arrêt thérapeutique.

b) L'AUTOGREFFE THYROIDIENNE (SWAN, LAWSON, cités par BERTHIER-34) été également utilisée par de nombreux auteurs dont BERTHIER avec des résultats variables (observations nº 28 de cet auteur, 34).

En fait ces techniques chirurgicales sont difficiles et surtout elles ne dispensent pas généralement de l'opothérapie substitutive.

5/ TRAITEMENTS ADJUVANTS

Nous citerons seulement :

— La corticothérapie dont l'intérêt peut être double, d'une part dans le traitement de certaines thyroïdites avec signes d'hypothyroïdie, d'autre part dans le but de prévenir ou de compenser un éventuel déficit corticotrope.

— La thyrocalcitonine dans le traitement de certaines hypercalcémies (LAMBERTZ, JOB et MILHAUD - 231, PONTE et coll. - 328).

INDICATIONS ET CONDUITE DU TRAITEMENT

Certains cas particuliers étant mis à part, les indications thérapeutiques apparaissent univoques. Nous envisagerons donc surtout dans ce chapitre, la conduite du traitement qui est la même dans toutes les formes d'hypothyroïdie. Quelques cas particuliers seront abordés pour terminer.

1/ CONDUITE DU TRAITEMENT

a) GÉNÉRALITÉS

Jusqu'à ces dernières années la conduite du traitement de l'hypothyroïdie infantile n'obéissait pas à des règles suffisament strictes faute de moyens précis de surveillance. L'extrait thyroïdien était donné à doses faibles au début, et ces doses étaient progressivement augmentées. L'examen clinique et l'évaluation périodique de l'âge osseux permettaient d'adapter la posologie dans chaque cas. Les modalités thérapeutiques étaient d'ailleurs sensiblement variables avec les auteurs. ALBEAUX-FERNET (- 6) commence à doses faibles (1 à 1,5 cg par jour) et augmente la posologie toutes les trois semaines par paliers de 1 à 1,5 cg pour aboutir à une dose d'entretien comprise entre 6 et 12 cg chez l'enfant âgé de moins de 2 ans. WILKINS préconise 4,5 à 6 cg jusqu'à 1 an 1/2, 7,5 à 12 cg de 1 à 3 ans, et 15 cg et plus au-dessus de 3 ans (449). DECOURT (103 bis), au-dessus de 12 ans, emploie des doses plus élevées (40 et même 60 cg). NEIMANN (in BERTHIER, 34) prescrit des doses de 5 cg jusqu'à 1 an, 7,5 de 1 à 2 ans, 10 cg de 2 à 5 ans, 15 cg de 5 à 10 ans, 20 cg au-dessus de 10 ans sous surveillance régulière de la maturation osseuse.

Il ressort de toutes ces formules une impression d'arbitraire. En fait, les données du problème ont été modifiées pour deux raisons. D'une part, les phénomènes morphologiques et biologiques de la croissance ont été envisagés d'une façon rationnelle et scientifique surtout à partir de l'année 1965 (20ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, consacré en particulier à la croissance normale : SEMPE et MASSE, 381 - LELONG, CANLORBE, JOB, BORNICHE et BADER, 243). D'autre part on a disposé de moyens paracliniques plus nombreux permettant une surveillance plus précise. Parmi ceux-ci, le réflexogramme achilléen s'est affirmé comme étant une excellente méthode de surveillance.

b) ÉQUILIBRATION THÉRAPEUTIQUE

La notion d'équilibration du traitement de l'insuffisance thyroïdienne s'est alors imposée. L'équilibration peut être divisée en deux périodes : le traitement d'attaque et l'équilibration long terme.

— TRAITEMENT D'ATTAQUE

Classiquement, on cherche la dose d'équilibration en augmentant les doses d'extraits thyroïdiens par paliers successifs à partir d'une dose variable (1 à 5 cg), en se basant sur des critères d'équilibration clinique et radiologiques.

. LA DISPARITION DES SIGNES CLINIQUES D'HYPOTHYROIDIE est d'appréciation subjective. Il faut tenir compte à la fois des qualités d'observation de l'entourage et également de la satisfaction éprouvée par les parents devant des progrès réels mais insuffisants. A l'obtention des signes de surdosage, la posologie est ramenée au palier inférieur. Cependant ces signes peuvent n'être que passagers et ne pas correspondre à une dose devenue véritablement excessive.

. LA VITESSE DE CROISSANCE STATURALE dépend de plusieurs paramètres : âge de l'enfant au début du traitement, importance du délai entre la constitution de l'hypothyroïdie et l'institution de l'opothérapie. LELONG et coll. (239, 242, 243) ont été précisé les modalités de ce «rattrapage statural».

Si le traitement est institué avant l'âge de 6 mois, la taille est sensiblement normale à la fin de la première année.

Entrepris entre 6 mois et 1 an, le traitement a des effets presque aussi bons et la taille à 4 ans est la même que dans le groupe précédent.

Quand l'opothérapie est commencée entre 1 et 4 ans, la normalisation de la taille demande des délais beaucoup plus longs.

Enfin, quand le traitement est institué après 4 ans, le rattrapage statural est lent et toujours incomplet.

· LA VITESSE DE MATURATION OSSEUSE dépend aussi des deux facteurs précédents. Si le traitement est commencé au cours de la première année, l'âge osseux rattrapera l'âge statural en un an, en moyenne. Si la thérapeutique débute entre 1 et 4 ans, le délai de normalisation de l'âge

est de 1 à 3 ans. Après 4 ans, le retard osseux diminue lentement mais persiste (242).

- Enfin d'autres auteurs se basent sur des CRITERES BIOLOGIQUES : contrôle de la cholestérolémie, du P.B.I. et usage du test de Hamolsky auquel RENAULT et coll. (340) préfèrent avoir recours.

Les critères classiques de surveillance qui viennent d'être brièvement exposés ne sont pas satisfaisants pour l'équilibration dans le traitement d'attaque. Cela tient à plusieurs raisons.

La principale est l'**INERTIE** des critères de surveillance précédents. De trois mois en moyenne, elle est plus importante pour l'âge osseux que pour la vitesse de croissance.

La posologie utilisée intervient également de deux façons. D'autre part les doses relativement faibles d'extraits thyroïdiens déterminent une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse qui pourraient passer pour suffisantes à ne juger que sur ces seuls critères (LELONG - 242). D'autre part, une dose donnée d'extraits thyroïdiens peut avoir un effet évident sur la maturation osseuse alors que le gain statural reste minime. L'observation suivante en est l'exemple :

Observation nº 35, P . . . Anita (dossier nº 68/68G.).

Cette enfant est porteuse d'une hypothyroïdie par ectopie linguale dont le diagnostic a été porté à l'âge de 9 ans 10 mois. Le début remonte vraisemblablement à la période néo-natale.

Lors du diagnostic, la taille est de 110 cm (- 2,5 D.S.) et à l'âge osseux est de 3 ans seulement

A l'âge de 11 ans, la taille est de 123 cm (- 2,5 D.S.) et l'âge osseux est de 7 ans 2 mois. En 2 ans de traitement la maturation osseuse a comblé un retard de 4 ans et 2 mois mais le retard statural n'est que très partiellement amélioré (1 D.S.).

En définitive, aucun de ces critères ne répond aux exigences du traitement d'attaque dont l'efficacité doit être appréciée dans des délais brefs. L'utilisation du réflexogramme achilléen satisfait à ces impératifs.

Actuellement, la plupart des équipes utilisent cette méthode de surveillance (CANLORBE et CHEFNEUX - 63, 64, DE GENNES et coll. - 145 KISSEL et coll. - 222, GNAMEY et coll. - 149, ROCHICCIOLI et coll., 348). Acet égard la notion de **RÉFLEXOGRAMME D'ÉQUILIBRATION** apparait comme essentielle.

Il ne suffit pas que le traitement permette d'abaisser le réflexogramme dans la zône d'euthyroïdie pour espérer la compensation du déficit hormonal. En effet, le réflexogramme est peu sensible au sous-dosage si bien que des valeurs situées dans la moitié de la zône normale correspondent à un sous-dosage certain. Une opothérapie efficace doit permettre de le ramener dans le quart inférieur de la zone normale à des valeurs voisines du sur-dosage. Très sensible au sur-dosage, avant même que les signes cliniques ne soient apparus, le réflexogramme achilléen permet ainsi d'adapter la posologie au plus juste. (fig. nº 28).

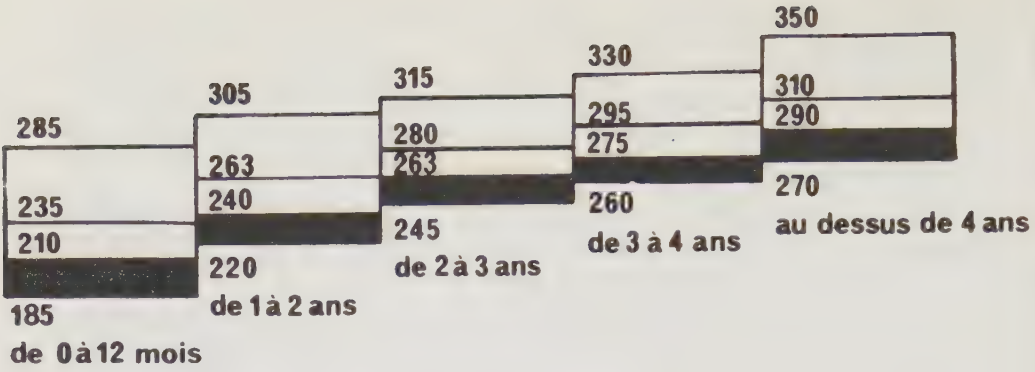


Figure nº 28 : Réflexogramme d'équilibration. Une opothérapie efficace permet de ramener le réflexogramme dans le quart inférieur de la zone normale.

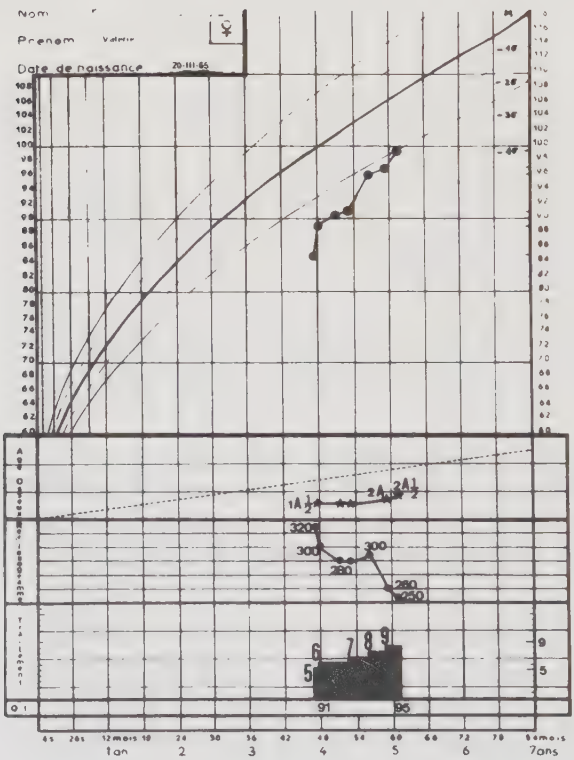
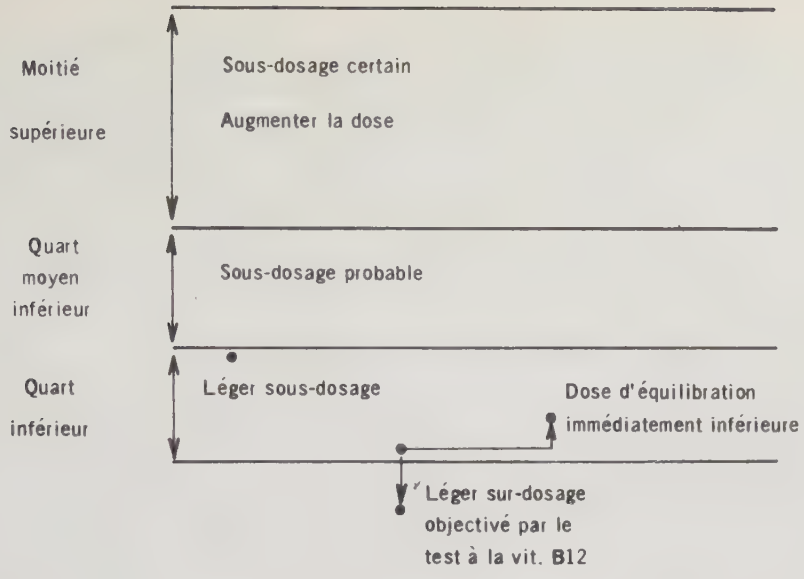
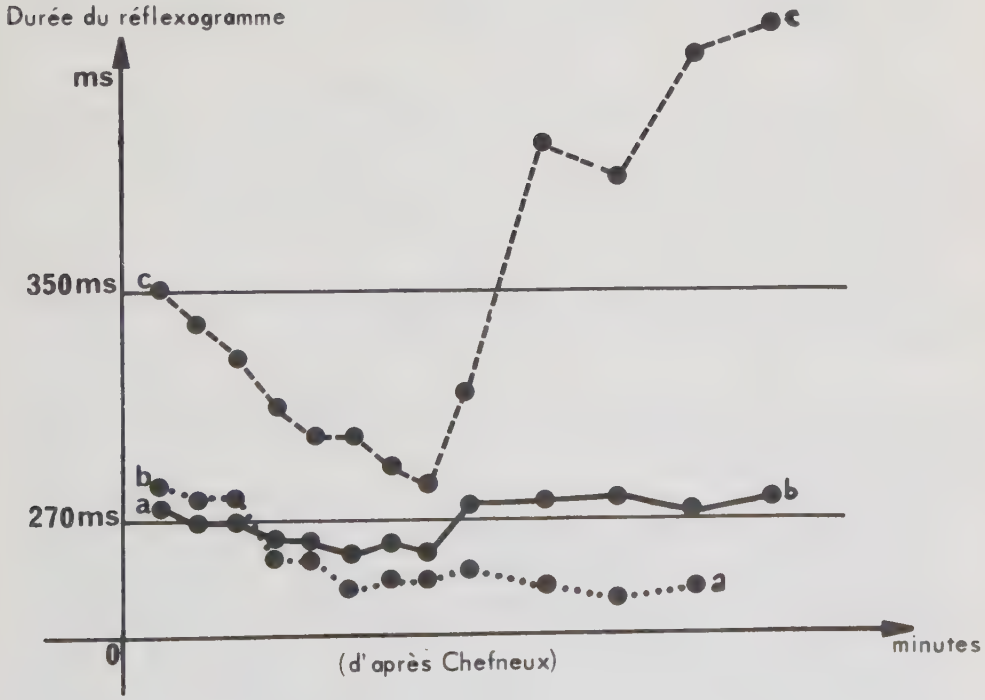


Figure nº 29 : Graphique sur lequel peuvent être figurés et comparés les différents éléments de surveillance.





Figures nº 30 et 31 : Intérêt du test à la vitamine B12 pour l'équilibration thérapeutique.

Les éléments de surveillance sont visualisés par des graphiques où la taille, l'âge osseux, le rapport I/S, les résultats du réflexogramme achilléen, la posologie des extraits thyroïdiens et les valeurs du Q.I. sont portés en ordonnées alors que l'âge est porté en abcisse. Il est ainsi facile de comparer la valeur du réflexogramme à celle des autres critères (Fig. n 29).

Le réflexogramme étant amené dans le quart inférieur dans la zone d'euthyroïdie, il est possible de réaliser une équilibration plus précise grâce au test à la vitamine B 12 préconisé par CANLORBE et CHEFNEUX et utilisé depuis par la plupart des auteurs (63, 149). La vitamine B 12 sensibilise le réflexogramme à un éventuel surdosage par le biais d'un accroissement de la consommation périphérique des hormones thyroïdiennes (réflexogramme raccourci), qui finit par déterminer une hypothyroxinémie (réflexogramme allongé). Dès lors, si 4 heures après l'injection intra-musculaire de 1000 grammes de vitamine B 12, le réflexogramme reste dans la zone d'hyperthyroïdie, on peut conclure au surdosage et on passe alors à la dose d'extraits thyroïdiens immédiatement inférieure. (Fig. n°30 et 31).

En fait, cette technique repose sur des variations très minimes de l'ordre de 10 millisecondes. Or, il est courant d'observer des variations notables entre plusieurs séries effectuées à quelques minutes d'intervalles chez le même enfant (variation oscillant entre 10 et 50 millisecondes) En pratique le test à la vitamine B 12 apparait donc assez discutable.

Au total, le réflexogramme achilléen, malgré les reproches qu'on peut lui faire, est le moyen le plus précis pour juger de l'équilibration thérapeutique parce qu'il est de très loin le critère de surveillance le moins sujet à l'inertie. Ainsi l'établissement de tracés itératifs tous les 5 ou 10 jours permet de raccourcir la durée du traitement d'attaque.

— ÉQUILIBRATION A LONG TERME

Les éléments de surveillance sont représentés par la courbe de croissance, par l'âge osseux et par le réflexogramme achilléen.

LA COURBE DE CROISSANCE n'est utilisable que si la taille est revenue à la normale. Dans le cas contraire, une taille inférieure à la normale pose plusieurs problèmes.

Si la vitesse de croissance est diminuée ou nulle, il faut discuter la possibilité d'une «hypothyroïdie d'origine haute» avec déficit associé en hormone somatotrope. Le dosage radioimmunologique de cette hormone peut permettre de trancher le problème avec quelques restrictions cependant (MAC GILLIVRAY - 262).

Si la vitesse de croissance est normale, deux éventualités sont possibles ou bien il s'agit d'une petite taille constitutionnelle (recherche d'une notion de petite taille familiale) ou bien il s'agit d'une absence de normalisation staturale par retard apporté à l'institution de la thérapeutique (LELONG - 242). C'est là l'éventualité la plus fréquente.

Cependant l'inconvénient d'inertie par rapport aux besoins hormonaux reste l'écueil principal de ce critère de surveillance comme pour le traitement d'attaque.

. LA MATURATION OSSEUSE, déterminée par les radiographies du poignet, est un critère imprécis puisque la marge d'erreur est de 3 à 12 mois. Le manque de précision peut être augmenté par l'apparition désordonnée des points d'ossification. Par ailleurs, on retrouve encore l'inertie qui est plus importante que celle de la vitesse de croissance. En fait, la mesure de l'âge osseux constitue un critère important dans l'appréciation des résultats à long terme et pour reconnaitre une accélération trop importante de la maturation osseuse.

. LE REFLEXOGRAMME ACHILLÉEN, reflète l'équilibration thérapeutique dans la plupart des cas.

Dans 20 observations de notre série, les modifications de sa durée se font dans le même sens que les variations de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse. Dans ces observations il est également en accord avec les signes cliniques. Il diminue et se rapproche de la zone d'hyperthyroïdie lorsque le traitement est bien adapté. Au contraire, il se ralentit quand la posologie est insuffisante.

Dans les quatre cas restants il y a discordance entre ces différents éléments. Dans deux cas le réflexogramme se trouve dans la zone de surdosage alors que les autres critères de surveillance sont en faveur d'un sous-dosage thérapeutique. En voici un exemple.

Observation n° 18/ B. . . Denis (dossier 1/67 C.).

Denis B. . . présente une hypothyroïdie par ectopie qui a débuté à l'âge de 3 ans mais qui n'a été traitée qu'à partir de 8 ans.

En 1 an 1/2 de traitement pendant lesquels on diminue les doses de 7 à 5 cg en raison d'un surdosage apparent (réflexogramme raccourci) le retard passe de 1D.S. à 1,5D.S. et l'âge osseux ne progresse que de 6 mois. Malgré ces signes de sous-dosage, le réflexogramme reste toujours situé dans la zone du surdosage (280 millisecondes).

Dans les deux autres cas le réflexogramme est au contraire ralenti et il se trouve dans la moitié supérieure de la zone d'euthyroïdie alors que la croissance est normale ou accélérée.

O Observation no 11, A. . . . Jean-Claude (dossier no 610/68).

Il s'agit d'un enfant âgé de 8 ans et 3 mois au moment du diagnostic (ectopie à début précoce). En deux ans de traitement, le retard statural passe de 4,2 D.S. à 2 D.S. et l'âge osseux progresse de 3 ans à 6 ans. Les signes morphologiques d'insuffisance thyroïdienne disparaissent ; on observe parfois des signes cliniques et radiologiques de surdosage. Le réflexogramme est en contradiction avec ces signes puisqu'il est toujours supérieur à 300 millisecondes.

Il apparait difficile d'expliquer ces discordances qui relèvent certainement de l'imprécision du réflexogramme puisqu'il existe, comme nous l'avons vu, des variations individuelles allant jusqu'à 50 millisecondes, chez un même enfant, au cours de deux séries successives. En fait, dans un grand nombre d'observations (20 cas sur 24, soit 83,3 %) le réflexogramme donne toute satisfaction. En accord avec les autres critères dont il faut également tenir grand compte, il permet une équilibration très rapide et suffisament précise.

c) CAS PARTICULIERS

Certaines formes cliniques d'hypothyroïdie ont des indications particulière.

– FORMES GRAVES

L'existence d'un tableau sévère d'hypothyroïdie congénitale peut conduire à l'institution d'un traitement substitutif immédiat.

On se prive à la fois de l'argument diagnostique et aussi de l'élément pronostique que permet la scintigraphie thyroïdienne. Habituellement l'exploration isotopique ultérieure conduit au diagnostic erroné d'athyréose alors que l'hypothèse d'une ectopie masquée par de longs mois d'opothérapie est beaucoup plus vraisemblable. C'est dire encore tout l'intérêt du test de Stimulation à la T.S.H.

Néanmoins, l'existence de formes graves, pseudo-cardiaques, voire mortelles, comme nous avons pu en observer, incite à beaucoup de prudence.

– FORMES AVEC HYPERCALCÉMIE

Il convient d'augmenter très progressivement les doses d'extrait thyroïdien sous surveillance de la calcémie et surtout de la calciurie. La prescription d'un régime pauvre en calcium doit être préconisée. Certains auteurs ont pu être amenés à utiliser la thyrocalcitonine dans certaines hypercalcémies importantes ou rebelles (231, 232, 328).

La vitaminothérapie D doit être formellement contr'indiquée tant que l'insuffisance thyroïdienne n'est pas corrigee et que l'hypercalcémie ne s'est pas amendée. Elle sera nécessaire lorsque la croissance osseuse aura repris, le risque de rachitisme devenant alors important.

– TROUBLES DE L'HORMONOGÉNESE

L'administration d'iode est indiquée dans les défauts de captation de l'iode et dans les insuffisances en iodotyrosine déshalogénase.

Dans le premier cas l'apport d'une quantité élevée d'iodure de potassium permet une diffusion passive de l'iodure dans la glande. Cela suffit pour assurer une synthèse hormonale correcte et pour entrainer la disparition du goitre.

Il en est de même dans le déficit en iodotyrosine-déshalogénase. L'emploi de l'iode comme seul élément de la thérapeutique est parfaitement logique puisque l'hypothyroïdie est uniquement due à la fuite urinaire de l'iode sous forme d'iodotyrosines. CHOUFOER (77) en 1961 et VAGUE (436) en 1962, ont éte les premiers à utiliser l'iode dans ces cas avec des résultats remarquables qui ne se sont pas démentis dans la série publiée récemment par CODACCIONI et coll. (84) avec un recul de 8 ans dans un cas. Cette thérapeutique permet une disparition rapide du goitre et des signes d'hypothyroïdie ainsi que le retour de l'iodémie protidique à la normale. Il persiste bien sur une fuite iodée organique puisque le défaut en déshalogénase reste inchangé. Celui-ci persiste d'ailleurs de la même façon sous opothérapie thyroïdienne substitutive (MAC GIRR et coll., VAGUE et coll.).

– HYPOTHYROIDIES D'ORIGINE HAUTE

Le traitement d'une insuffisance thyréotrope comprend deux étapes successives.

Dans un premier temps il faut corriger l'insuffisance thyroïdienne par la seule opothérapie thyroïdienne. L'hydrocortisone lui est généralement associée.

Une fois disparu l'effet d'accélération de la croissance, il faut envisager dans un second temps une thérapeutique à base d'anabolisants ou d'hormones de croissance éventuellement, pour essayer de combler le retard statural qui persiste. Ces notions illustrent également tout l'intérêt qui s'attache à l'étude des différents axes hypothalamo-hypophysaires après plusieurs mois d'opothérapie thyroïdienne.

– GOITRES NÉO-NATAUX D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

Les hypothyroïdies néo-natales par absorption médicamenteuse chez la mère posent essentiellement des problèmes d'urgence thérapeutique. Les moyens dont on dispose sont de trois ordres :

. RÉANIMATION NÉO-NATALE. Ce sont :

– L'oxygénothérapie et l'hyperextension de la tête qui peuvent être suffisantes pour permettre le libre passage de l'air.

L'intubation naso-trachéale permettant de franchir les premiers jours difficiles avant que l'effet de la thérapeutique spécifique commence à se manifester.

. TRAITEMENT MÉDICAL

– Le traitement spécifique est l'administration parentérale de thyroxine à la dose de 1/2 à 1 cg intra-musculaire, à répéter au besoin si les troubles respiratoires persistent. Les doses sont ensuite progressivement diminuées, le traitement étant donné per os sous forme d'extraits thyroïdiens.

. TRAITEMENT CHIRURGICAL

– La trachéotomie est insuffisante et même inefficace puisqu'elle ne court-circuite pas l'obstacle thyroïdien (315).

– La thyroidectomie partielle avec section de l'isthme semble être le seul geste de sauvetage à proposer.

Les indications thérapeutiques sont conditionnées par la rapidité et la précision du diagnostic. La seule indication chirurgicale fut posée dans l'observation n°68 où le diagnostic de goitre néo-natal n'avait pas été porté. Ailleurs le traitement médical doit suffire. Il a permis une guérison rapide et sans séquelle dans les observations n°69 et 70. Le recours aux techniques de réanimation néo-natale doit être préféré à la chirurgie en cas de troubles respiratoires aigus et persistants.

RÉSULTATS ET PRONOSTIC

Il faut considérer le pronostic somatique qui est en général relativement bon et le pronostic psychomoteur dont la qualité est très variable.

1/ PRONOSTIC SOMATIQUE

Trois paramètres sont à considérer. Ce sont le développement statural l'aspect morphologique et la maturation osseuse.

a) DÉVELOPPEMENT STATURAL

La taille rejoint les valeurs normales dans la grande majorité des cas. Le retour à la normale est plus ou moins rapide selon la précocité du traitement par rapport au début de l'hypothyroïdie et selon l'âge de l'enfant au moment où l'opothérapie a été appliquée.

Sur les figures n°32 et 33 sont représentées les courbes de croissance de 10 enfants chez lesquels le traitement a été entrepris entre 3 mois et 1 an 1/2. Dans tous les cas sauf un (cas n°5, figure n°33) le rattrapage s'effectue dans moins de un an.

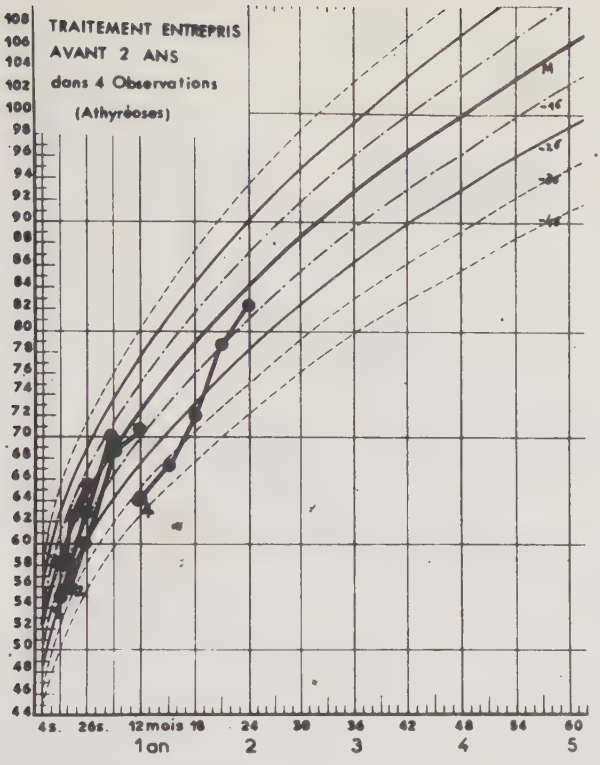
Le retard est plus rapidement comblé quand le traitement a été constitué avant l'âge de 6 mois (cas n°1, 2 et 3 de la figure n°32, et cas n°1 et 2 de la figure n°33). A la fin de la première année la taille de ces enfants est normale. Ces constatations sont superposables à celles qui ont été faites par LELONG et coll. (242, 243). Il n'y a pas de différence entre le groupe des ectopies (figure n°32) et celui des athyréoses (figure n°33).

Les figures n°34 et 35 visualisent les courbes d'enfants traités entre 2 et 4 ans d'une part, après 7 ans d'autre part. Ils sont différents de façon très significative.

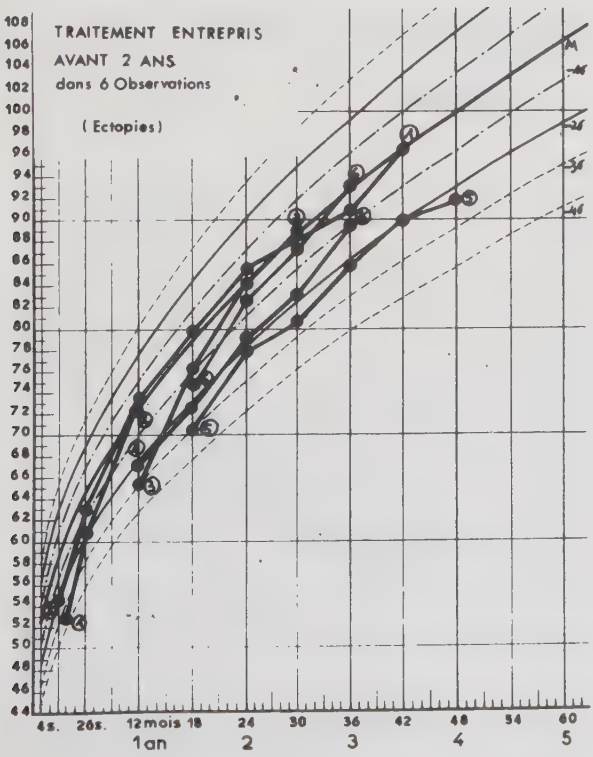
Lorsque le traitement est entrepris après 2 ans le retour à la normale est obtenu dans tous les cas. Le délai de rattrapage est plus long mais ces enfants finissent par récupérer une taille normale (cas n°2, 3, 5 et 7, figure n°34). Le recul manque dans les cas n°1 et 6. Le cas n°4 est également très démonstratif puisque le retard était de 7 D.S. à l'institution du traitement et que le déficit n'était plus que de 2,3 D.S., 3 ans 1/2 plus tard.

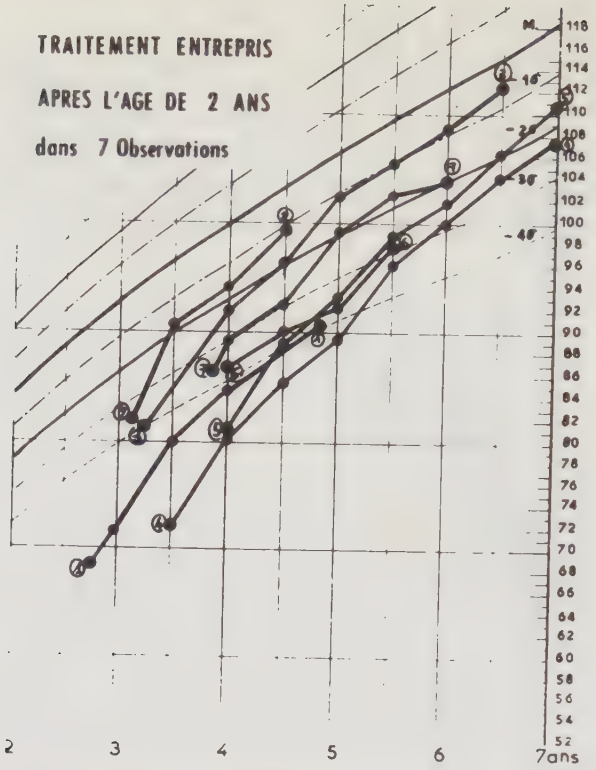
Lorsque le traitement est entrepris après 4 ans le rattrapage de la croissance est lent et incomplet (LELONG - 242). La figure n°35 représente 5 cas où l'opothérapie n'a été instituée qu'après l'âge de 7 ans. Dans chacun des cas il persiste un déficit statural, cela avec un recul supérieur à 2 ans 1/2.

Il n'existe aucune différence entre les sexes. La figure n°36 où sont représentés 5 résultats obtenus chez les garçons est tout à fait superposable aux tableaux précédents qui ne concernaient que les filles.

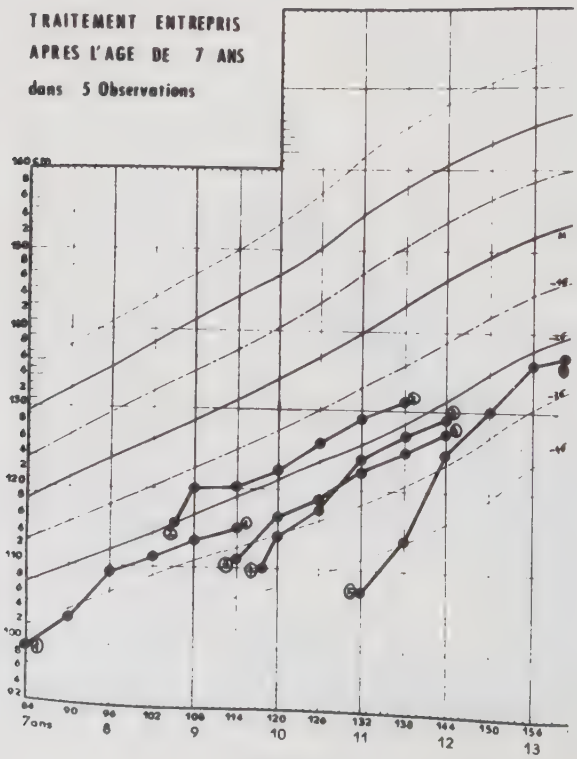


Figures nº 32 et 33 : Résultats du traitement dans 10 observations où l'Opothérapie a été entreprise avant l'age de 2 ans. Rattrapage en moins de 1 an sauf dans l'observation nº 5.





Figures nº 34 et 35 : Traitement entrepris après l'age de 2 ans rattrapage lent et toujours incomplet.



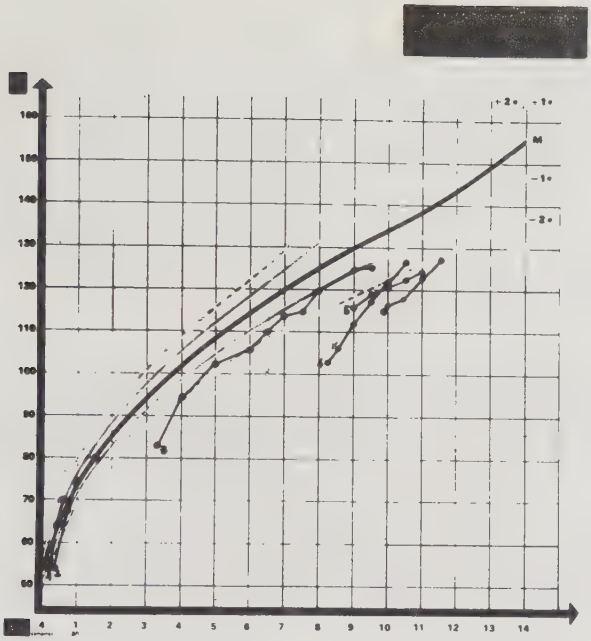


Figure nº 36 : Résultats obtenus chez les garçons dans 6 cas : pas de différence significative avec les résultats précédents obtenus chez les filles.

La croissance pondérale n'est pas un bon repère et nous n'en faisons pas état. C'est l'avis de PIERSON (320) qui signale dans 80 % des cas un retour aux normes pour l'âge statural.

Dans l'ensemble nos résultats sont comparables à ceux qui ont été obtenus par d'autres auteurs (BERNHEIM et coll. - 29, BERTHIER - 34, LELONG et coll. - 342, 343). Le retard à l'institution du traitement constitue l'un des faits marquants de cette série. On pourrait s'en étonner mais de telles circonstances ne sont malheureusement pas isolées dans la littérature. LELONG, JOB et CANLORBE (243) font état de 34 observations d'enfants âgés de plus de 1 an et n'ayant jamais reçu de traitement. Parmi eux, 14 étaient âgés de 4 ans et plus.

b) ASPECT MORPHOLOGIQUE

D'une façon générale les anomalies morphologiques de l'hypothyroïdie disparaissent complètement. La transformation de ces enfants est surtout spectaculaire pendant les premières semaines du traitement. Certaines séquelles peuvent cependant persister. Elles se voient surtout quand l'opothérapie a été instituée trop tardivement : persistance d'une brachyskélie, défaut de maturation du massif facial (BERNHEIM et coll. - 29).

c) MATURATION OSSEUSE

Les effets de l'opothérapie sur la maturation osseuse se manifestent après un temps de latence qui est plus long que pour la croissance staturale. Sur 30 observations utilisables, l'inertie de l'âge osseux est en moyenne de 3 - 4 mois ce qui est un peu plus élevé que les chiffres donnés par LELONG coll. (242) et par MEGEVAND et coll.) (280).

La maturation osseuse est ensuite très rapide après cette période de latence comme l'ont montré LELONG et coll. (242-243). Le rattrapage est fonction de la précocité d'institution du traitement par rapport au début de l'hypothyroïdie. Chez les enfants traités avant l'âge de 2 ans, l'âge osseux rejoint l'âge statural en un an et demi à deux ans. Chez les enfants traités après l'âge de 4 ans, ce délai est beaucoup plus long, pouvant atteindre ou dépasser 3 ans.

Il convient que l'âge osseux n'excède pas l'âge statural pour pouvoir espérer une taille normale à l'âge adulte. Comme le souligne LELONG, le rattrapage peut être incomplet chez les malades traités tardivement et qui conservent un retard statural important. A la puberté, la maturation osseuse peut progresser plus vite que ne le fait la croissance (242).

2/ PRONOSTIC MENTAL

Nous envisagerons successivement les résultats d'ensemble puis les éléments du pronostic mental.

a) RÉSULTATS D'ENSEMBLE

Le tableau n°17 résume ces résultats qui sont établis sur 53 observations utilisables. Une vingtaine de dossiers ont du être éliminés en raison de leur caractère incomplet ou d'un manque de recul suffisant. Les QI indiqués ont été évalués un an au moins après le début d'institution du traitement.

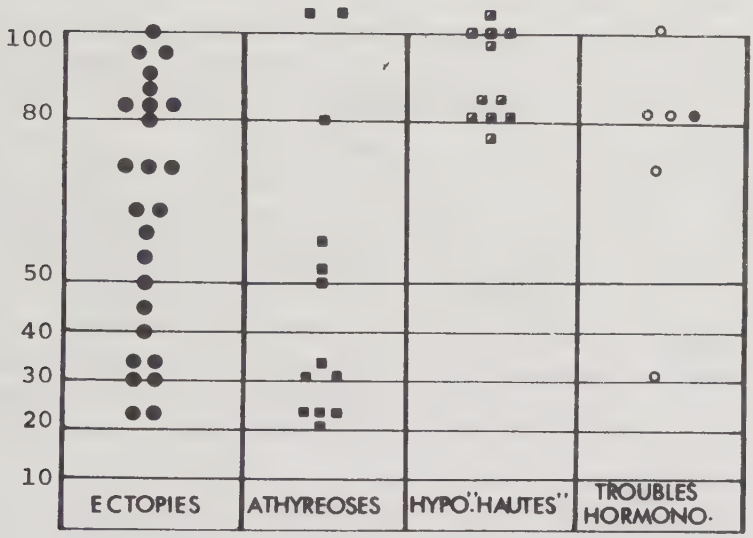


Tableau nº 17 : Résultats psycho-moteurs globaux dans 55 cas. Les valeurs du Q.I. ont été établies au moins un an après le début de l'opothérapie substitutive.

Si l'on admet le chiffre de 80 comme limite inférieure des Q.I. normaux il apparait que 26 malades ont effectivement un développement mental normal. Le pourcentage de bons résultats s'élève donc à 50 % dans notre série. Ce chiffre appelle dès lors quelques commentaires.

Les différentes statistiques françaises ou étrangères font apparaitre des résultats souvent contradictoires. (PIERSON, 320). En 1963, NEIMANN PIERSON et BERTHIER (301) rapportent leur conclusion et les résultats de 6 grandes statistiques. Les conclusions les plus pessimistes sont celles de FREDERICH (139) et celles de NEIMANN (301) qui observent respectivement 24 % et 33 % de Q.I. supérieurs à 80. Les meilleurs résultats connus sont ceux de TOPPER (62 %) et RADWIN (58,5 %), ces chiffres concernant toujours des Q.I. supérieurs à 80. Des résultats intermédiaires sont donnés par BERGSTRAND (48 % de Q.I. supérieurs à 70), CANLORBE

(47 % de Q.I. supérieurs à 70), WILKINS (29,7 % entre 90 et 100, 28,1 % entre 70 et 90). (tous cités par NEIMANN - 301).

On pourrait conclure que les résultats que nous rapportons sont plutôt bons. En fait les travaux de l'École Nancéenne et ceux de l'École Lyonnaise ont mis l'accent sur les réserves que l'on doit faire en ce qui concerne l'avenir mental des hypothyroïdies.

Plusieurs remarques doivent donc être faites :

— La mauvaise réputation qui s'attache au pronostic mental des hypothyroïdies concerne surtout le groupe des dysgénésies. Sur 37 observations de ce type (24 ectopies et 13 athyréoses), il n'y a que 12 Q.I. supérieurs à 80 ce qui fait 32,4 % de bons résultats. Il est frappant de constater que ce résultat est le même que celui donné par les auteurs Nancéens dont la statistique est faite au 3/4 de dysgénésie thyroïdienne.

— En réalité, le pronostic de nos dysgénésies doit être encore plus mauvais que ce chiffre de 32,4 % ne le laisse supposer. Une dizaine d'observations ne figure pas dans la statistique pour des raisons diverses (opothérapie mal suivie, indiscipline familiale, consultations irrégulières). Le pronostic mental de ces malades était de toute évidence mauvais.

— Cependant comme l'écrivait récemment M. PIERSON : «il faut - pour atténuer cette impression plutôt pessimiste - tenir compte du fait que nombre de malades ont été traités dans de mauvaises conditions» (320). L'amélioration des méthodes de surveillance doit permettre d'améliorer sensiblement ces résultats.

— Enfin, l'avenir à long terme de ces enfants doit être envisagé. A notre connaissance, aucun travail ne s'est donné pour but l'étude de l'insertion socio-professionnelle de ces malades. C'est là un aspect fondamental du problème qui reflèterait mieux le pronostic neuro-psychique que des résultats purement chiffrés.

— Quand aux meilleurs résultats obtenus dans les autres groupes étiologiques, il n'appellent pas de longs commentaires. Ils expliquent cependant le pourcentage global relativement élevé de bons résultats (50 %).

b) ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC MENTAL

Nombreux en théorie, ils sont de valeur très inégale en pratique.

— ROLE D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE ET RÉGULIER

Il ne semble pas que ce critère puisse se discuter. Pourtant de nombreux auteurs ont constaté que les résultats décevants sur le plan mental n'étaient pas rares malgré une opothérapie correcte (29, 139, 301, 332, 424). Il est bien établi actuellement que le déficit hormonal débute plus ou moins tôt dans la vie intra-utérine. Dès lors, la constitution et l'importance des lésions neurologiques irréversibles sont fonction du caractère partiel ou complet de l'insuffisance hormonale.

Il convient cependant de donner au terme de précoce sa vraie signification. Une hypothyroïdie diagnostiquée et traitée précocément ne doit pas être un myxoedème chez un enfant de 5 ou 6 mois. On a vu plus haut que le diagnostic pouvait être porté beaucoup plus tôt, bien avant le 3èm mois. C'est donc d'un diagnostic très précoce que peut dépendre dans une certaine mesure le pronostic mental.

— PRECOCITE D'APPARITION DES SYMPTOMES (tableau nº18)

Dans notre série la précocité d'apparition des symptômes constitue un élément de mauvais pronostic. Sur 23 formes dont les premiers signes ont débuté, avant le 3ème mois, nous relevons :

6 fois un Q.I. supérieur à 80 : 26,1 % des cas
4 fois un Q.I. situé entre 50 et 80 : 17,4 % des cas
13 fois un Q.I. inférieur à 50 : 56,5 % des cas

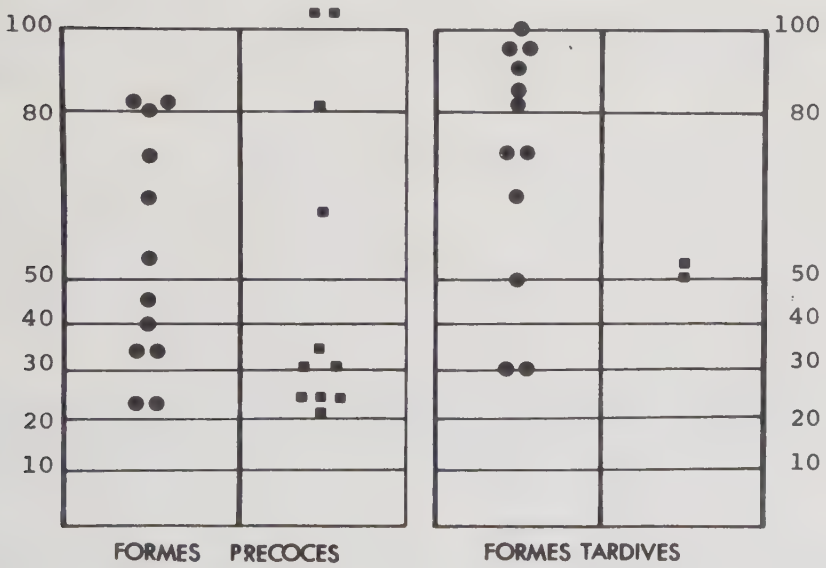


Tableau nº 18 : Résultats psychomoteurs obtenus dans les formes d'apparition précoce et tardive . Noter le pourcentage plus grand de mauvais résultats obtenus dans les formes précoces par comparaison avec les résultats meilleurs enregistrés dans les formes d'apparition tardive.

Les 6 bons résultats correspondant à un traitement relativement précoce : au 3ème mois dans 3 cas d'absence de tissu fixant, entre le 3ème et 10ème mois dans 3 cas d'ectopies à révélation précoce. Il est curieux de constater que les ectopies où le traitement a été entrepris avec un certain retard correspondent aux Q.I. les plus bas.

Dans 14 cas où les signes d'hypothyroïdies sont apparus après la 1ère année on constate des résultats nettement meilleurs :

6 fois un Q.I. supérieur à 80 : 42,5 % des cas
6 fois un Q.I. entre 50 et 80 : 42,5 % des cas
2 fois un Q.I. au dessous de 50 : 15 % des cas.

Ces résultats ne concernent que les dysgénésies, ils sont évidemment de meilleure qualité si l'on ajoute le groupe des insuffisances thyréotropes où le déficit hormonal est toujours apparu après la 1ère et plus souvent la 2ème année.

Il faut surtout souligner la difficulté d'appréciation de ce critère sur les données de l'interrogatoire familial. En pratique on peut penser avec BERTHIER que les formes ou l'insuffisance thyroïdienne s'est apparemment manifestée avant le 6ème mois correspondent en réalité à un début intra-utérin.

– SEVERITE INITIALE DE L'HYPOTHYROIDIE

Nous n'avons pas analysé ce critère qui a été étudié par d'autres auteurs. BERNHEIM (29) l'évalue d'après l'intensité des signes cliniques et les données isotopiques. Comme BERTHIER (34) et récemment PIERSON (320), nous pensons que l'évaluation de la gravité initiale de l'hypothyroïdie basée sur une impression clinique est sujette à beaucoup de critiques. Elle ne permet pas de juger a priori du pronostic ultérieur.

D'autre part l'appréciation isotopique ne correspond pas à la gravité initiale du myxoedème mais représente un argument étiologique capital.

– ROLE DE L'ETIOLOGIE

L'étiologie représente dans notre série le meilleur critère du pronostic mental (tableau nº 17).

Sur 13 cas d'absence de tissu fixant ou athyréose on ne relève que 3 bons résultats (23 %) tandis que sur 24 cas d'ectopie on note 9 fois un Q.I. supérieur à 80 soit 37,5 % de bons résultats.

Ces résultats sont conformes à ceux de CANLORBE, de FREDERICH et BERNHEIM et de BERTHIER. Ce dernier ne note aucun Q.I. supérieur à 80 sur 6 cas d'ectopies (47,2 %). Par rapport aux chiffres donnés par cet auteur, il apparait donc que nos résultats sont meilleurs en ce qui concerne les athyréoses et plus mauvais pour les ectopies. Cependant le nombre de cas n'est pas suffisant pour tirer des conclusions particulières.

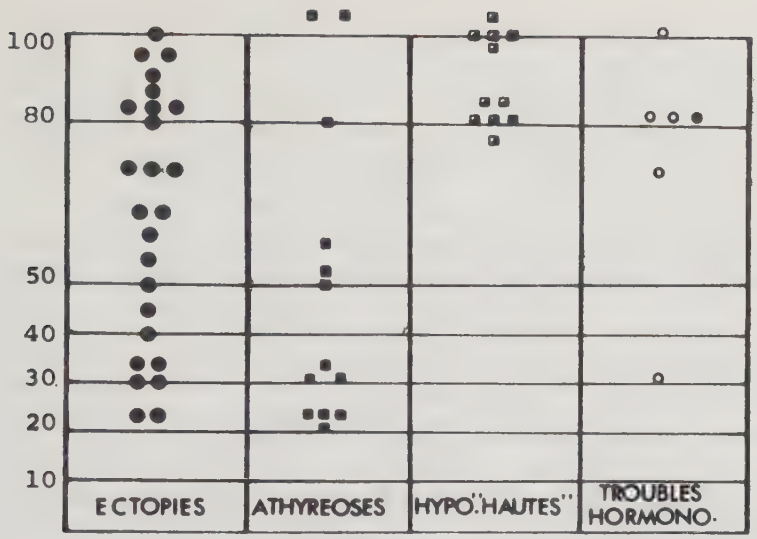


Tableau nº 17 : Résultats psycho-moteurs globaux dans 55 cas. Les valeurs du Q.I. ont été établies au moins un an après le début de l'opothérapie substitutive.

Nous avons recherché une corrélation entre le taux de fixation maximum et le résultat mental ultérieur. La corrélation assez étroite entre l'importance de la fixation et la fréquence d'un bon pronostic mental notée par FREDERICH (139) puis par BERTHIER (34), ne se retrouve pas dans notre série (tableau. nº 19).

Il est évident que d'autres facteurs interfèrent et limitent considérablement la portée de ce paramètre. Par ailleurs l'intensité de la fixation n'est pas obligatoirement parallèle à l'importance de la sécrétion hormonale.

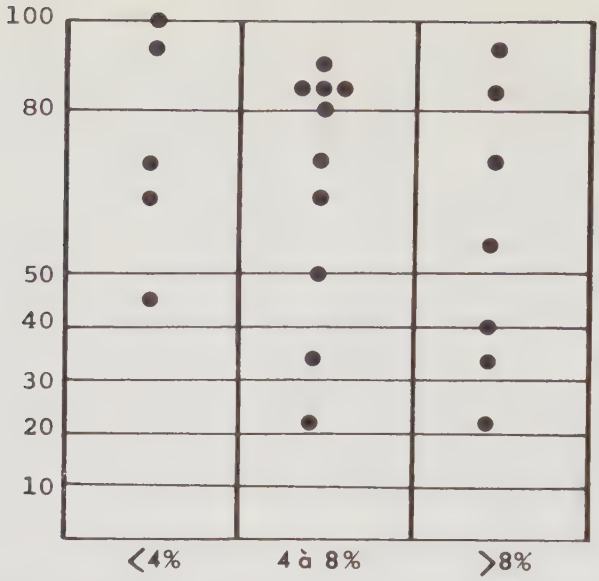


Tableau no 19 : Absence de corrélation entre le taux maximum de fixation dans les ectopies et la valeur du O .i.

– ROLE DES TECHNIQUES MODERNES DE SURVEILLANCE

Aucun travail n'a encore établi de comparaison entre le pronostic mental du myxoedème traité et surveillé par les moyens classiques et l'avenir psychomoteur d'une série égale de malades surveillés avec les méthodes modernes. Nous n'avons aucun document personnel comparatif à fournir sur ce sujet. Cependant l'impression actuelle est que l'on doit pouvoir améliorer encore le pronostic grâce à une meilleure surveillance à court et à long terme. C'est également l'opinion formulée par PIERSON dans un éditorial récent (320).

CONCLUSIONS

Plusieurs notions essentielles se dégagent de cette étude. D'une part, le pronostic des dysgénésies est dans l'ensemble d'assez mauvaise qualité. Cela tient à plusieurs facteurs dont les principaux sont la gravité de certaines étiologies (athyréoses), le retard apporté au diagnostic et, par conséquent, le retard d'institution de l'opothérapie substitutive.

La meilleure réputation des ectopies se vérifie une nouvelle fois dans notre série. La nature de l'étiologie constitue en effet le meilleur critère permettant d'espérer un bon pronostic ultérieur, à condition toutefois que le diagnostic soit fait le plus précocement possible.

Troisième notion importante, la mise au point d'une méthode de traitement bien codifiée et une surveillance plus régulière permettent indiscutablement d'améliorer la qualité des résultats. Avec d'autres auteurs nous avons pu vérifier l'utilité du réflexogramme achilléen dans le traitement d'attaque. Il permet d'en raccourcir la durée, autorisant ainsi une équilibration plus rapide du malade.

CONCLUSIONS GENERALES

Une série homogène de 70 observations d'hypothyroïdies infantiles constitue la base de ce travail. Les problèmes posés par ce sujet de Pédiatrie classique sont loin d'être épuisés. La revue de la littérature récente qui a été faite à son sujet nous en fournit la preuve.

Il ressort de ce travail quatre types de conclusions.

1o/ LE DIAGNOSTIC GÉNÉRAL des hypothyroïdies infantiles peut et doit être précoce. C'est le premier enseignement à tirer de l'étude rétrospective de nombreux dossiers où le diagnostic a été porté beaucoup trop tardivement.

Il doit être affirmé avec précision, et, à cet égard, les moyens ne manquent pas : examens clinique et radiologique, évaluation de l'hormonémie grâce aux récentes techniques isotopiques in vitro, étude de la fixation du radioiode.

Le problème essentiel est celui des saturations médicamenteuses et des variations de la fixation, individuelles et générales. Elles représentent des arguments de poids pour réévaluer les normes isotopiques de chaque Laboratoire.

Toute suspicion d'hypothyroïdie par les moyens cliniques et biologiques usuels doit conduire systématiquement à l'exploration isotopique in vivo. Les progrès récents dans ce domaine peuvent faire utiliser cet examen sans trop d'arrière pensée chez le très jeune enfant.

2o/ LES PROBLEMES ÉTIOLOGIQUES sont actuellement très à l'ordre du jour.

Les troubles de l'hormonosynthèse doivent être explorés de façon méthodique. Leur fréquence justifie la mise au point d'un protocole rigoureux permettant un diagnostic précis et une exploitation plus rationnelle des observations.

Les conséquences générales de l'étude des hypothyroïdies d'origine haute sont d'une grande portée. Le travail réalisé sur les 11 observations présentées s'intègre davantage dans le cadre de l'exploration antéhypophysaire que dans celui de la pathologie thyroïdienne. La mise au point du dosage radioimmunologique de l'hormone somatotrope a constitué une première étape. Le dosage de la thyréostimuline sous stimulation par le realesing-factor correspondant doit représenter le deuxième temps de ce travail.

Le problème des dysgénésies ne nécessite pas de longs commentaires. Ce sont les causes les mieux connues et les mieux étudiées. Un point de détail est représenté par l'emploi du technetium 99, dont l'inocuité est absolue.

Enfin, les thyroïdites doivent être plus souvent diagnostiquées si la recherche des anticorps antithyroïdiens est systématique dans toute hypothyroïdie et si, en cas de forte suspicion, on a recours à l'examen anatomique.

3º/ PROBLEMES THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIC GENERAL.

Le pronostic d'ensemble des hypothyroïdies n'est pas bon et les résultats obtenus sont en accord avec les données de la littérature. La mauvaise réputation des dysgénésies est une nouvelle fois vérifiée. Il est certain que le début réel des dysgénésies est anté-natal et que l'insuffisance hormonale a des conséquences d'autant plus néfastes qu'elle s'est exercée plus tôt sur l'organogénèse cérébrale.

La nécessité d'une surveillance régulière de ces malades s'est faite sentir depuis plusieurs années. C'est en particulier dans ce but qu'une consultation d'Endocrinologie Infantile a été créée dans le service. Depuis lors les travaux effectués dans ce domaine ont montré tout l'intérêt de cette surveillance basée sur l'étude du réflexogramme achilléen. La comparaison des résultats anciens et des résultats actuels pourrait être très instructive .

4º/ PRÉVENTION

La notion de prévention a été récemment introduite par H.J. ANDERSEN. La fréquence des antécédents de dysthyroïdie chez les ascendants des enfants hypothyroïdiens, quelle que soit l'étiologie, montre tout l'intérêt qui s'attache à l'examen dirigé des nourrissons à haut "risque thyroïdien".

Bien évidemment la prévention de certaines formes particulières s'impose pour éviter certaines situation catastrophiques : contre indication de tout produit iodé pendant la grossesse, surveillance de la grossesse et nécessité d'un traitement adapté des mères hyperthyroïdiennes, examen minutieux et surveillance à long terme des enfants dont les mères ont absorbé des anti-thyroïdiens.

Telles sont nos conclusions. L'étude de cette série a été pour nous l'occasion d'effectuer une revue de la littérature aussi vaste que possible compte tenu de l'étendue du sujet.

L'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement mieux adapté, la nécessité d'une surveillance régulière des malades, la mise en œuvre d'un protocole d'exploration des troubles de l'hormonosynthèse, la réalisation du dosage de la thyréostimuline, constituent nos conclusions pratiques et les axes des travaux futurs.

Le Président de Thèse
R. SOREL
Vu et permis d'imprimer
TOULOUSE le 8 Septembre 1971
Le Président du Conseil
de l'Université PAUL SABATIER,
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - AAGAARD (K.) and MELCHIOR (J.) . The simultaneous occurence of congenital toxoplasmosis and congenital myxoedema.
Acta Paediat., Uppsala, 1959, 48, 164.

2 - ADAMS (P.H.), CHALMERS (T.M.), RIGGS (B.L.), JONES (J.D.) . Parathyroid function in spontaneous primary hypothyroidism.
J. Endor., 1968, 40, 467.

3 - AKERREN (Y.) . Early diagnosis and early therapy in congenital cretinism.
Arch. Dis. Childh., 1955, 30, 254.

4 - AKERREN (Y.) . Prolonged jaundice in the newborn, associated with congenital myxedema ; a syndrome of practical importance.
Acta paed. (Usppsala), 1954, 43, 411.

5 - AKERREN (Y.) . Icterus neo-natorum prolongatus indicating an early diagnosis of congenital myxedema.
Acta Paed. (Uppsala), 1955, 44, 57.

6 - ALBEAUX-FERNET (M.) . L'utilisation thérapeutique des hormones thyroïdiennes.
G.M.F., 1970, 77, 19, 4219.

7 - ANDERSEN (H.J.). Toxoplasmosis in a child with congenital myxoedema.
Acta. Paediat., Uppsala, 1955, 44, 98.

8 - ANDERSEN (H.J.) . Studies of hypothyroïdism in children.
Aarhuus Stiftsbogtrykkerie, Copenhagen, 150 m, 1960.

9 - ANDERSEN (H.J.). Thyroïd disorders.
Nordisk Laerebog in paediatri. Munksgaard, Copenhagen, 1966.

10 - ARROYO (H.) et AUBERT (L.) . Étude dermatoglyphique de quelques affections thyroïdiennes.
Ann. Endoc. (Paris), 1970, 31, 681.

11 - ASCHOFF (L.) Uber einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel.
Dtsch. Med. Wschr., 1899, 31, 122.

12 - AUBERT (J.P.) et MILHAUD (G.). Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme.
Biochim. Biophys. Acta, 1960, 39, 122.

13 - AZERAD (E.) . Hypothyroïdie : aspects cliniques (suite).
E.M.C. Pédiatrie. 10 006 A_{20}

14 - BAMATTER (F.)., FRANCESCHETTI (A.) et KLEIN (D.) . Amélioration tardive d'un cas de nanisme athyroïdien congénital avec altération intra-sellaire. Étude clinique et généaligique.
Helv. Paediat. Acta, 1947, 2, 154.

15 - BANSI (H.W.) . Les diagnostics thyroïdiens, in «Colloque sur les hormones thyroïdiennes», Exposés Annuels de Biochimie Médicale ;
Masson et Cie éd. , Paris, 1964.

16 - BASCHIERI (L.), BENEDETTI (G.), LUCA (F. de), NEGRI (M.). Évaluation and limitations of the perclorate test in the study of thyroid function.
J. Clin. Endocr. Meta., 1963, 23, 786.

17 - BATESON (E.M.) and CHANDER (J.) . Nephrocalcinosis in cretinism.
Brit. J. Radiol., 1965, 38, 581.

18 - BATTIN (J.), AZANZA (X.), SAINZ (J.M.) . Myxoedème congénital après prise d'iode radioactif pendant la grossesse (communication).
Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, 5 juin 1971, Annecy.

19 - BEIGY (E.), LOUCHART (J.) et DECOURT (J.) . Action de la 3—5—3' tri-iodothyronine seule ou associée à la thuréostimuline sur la glance thyroïde du rat.
Ann. Endocrinol., 1959, 20, 748.

20 - BENICHOU (C.) et MERY (CH.) . Hormones thyroidiennes iodées et métabolisme phosphocalcique.
Sem. Hôp. (Paris), 1971, 47, 25, 1625.

21 - BENOIT (F.L.), JACOBSON (M.E.) . Pubertal hypothyroidism. Lack of growth response after thyroid replacement.
Arch. Intern. Med., 1964, 113, 665.

22 - BERGLUND (G.), BROBERGER (O.), ZETTERSTROM (R.). Hashimoto's disease in childhood.
Acta Paediat., 1960, 44, 663.

23 - BERNARD (J.), SELIGMAN (M.), LORTHOLARY (P.) . Anémie hypoplastique
Encycl. Méd. Chir., Pédiatrie, 4081— A 50, 1.

24 - BERNARD (P.J.), PAULIN (R.) et RÉGIS (L.) . Notre expérience personnelle de l'utilisation du Technétium 99 m en scintigraphie thyroïdienne.
Marseille Méd., 1955, 5, 395.

25 - BERNHEIM (M.) . Diagnostic et traitement du myxoedème infantile.
Rev. Lyon, Méd. , 1955, 4, 365.

26 - BERNHEIM (M.) et BERTRAND (J.) Le myxoedème congénital (État actuel de la question).
Rev. Prat., 1957, 7, 25, 3165.

27 - BERNHEIM (M.). BERTRAND (J.) . Ictère néo-natal prolongé et myxoedème congénital.
Pédiatrie, 1959, 14, 161.

28 - BERNHEIM (M.), JEUNE (M.) MONNET (P.), LARBRE (F.), BERTRAND (J.), VERNEY (R.) et CHARLEUX (J.). Les manifestations cardiovasculaires du myxoedème congénital.
Pédiatrie, 1960, 5, 507.

29 - BERNHEIM (M.), BERGER (M.)., BERTRAND (J.), FREDERICH (A.) . Le pronostic du myxoedème congénital.
Presse Méd., 1961, 69, 2182.

30 - BERNHEIM (M.), BERGER (M.), BERTRAND (J.) et FRANCOIS (B.). Étude génétique de l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant.
18ème Congr. Ass. Pédiatres Langue fran., Genève 1961, vol. 1, 249-279, Karger, Bale/New York, 1961.

31 - BERTHAUX (P.) Exploration fonctionnelle du corps thyroïde.
Rev. Prat., 1962, 12, 11, 1101.

32 - BERTHAUX (P.), MOULIAS (R.) . Apport de l'immunologie à la pathologie thyroïdienne.
Rev. Méd., 1970, 21, 1222.

33 - BERTHEZENE (F.) . Technique et intérêt chez l'homme de la mesure de la captation absolue de l'iode stable par la thyroide.
Cah. méd. Lyonnais, 1970, 46, 38, 3119.

34 - BERTHIER (X.) . Le myxoedème infantile à la lumière des conceptions étiologiques nouvelles.
Thèse Médecine, 158 p., Imp. La Renaissance, Troyes, 1962.

35 BESSON (R.) . Méthodes d'exploration thyroïdienne in vivo.
Ann. Biol., Clin. 1968, 26, 5-6, 567.

36 - BISHOP (C.R.) and WARNER (H.R.) . Computers and Biomed. Res, 1969, 2, 486.

37 - BISMUTH (J.), RINALDI (J.P.), CODACCIONI (J.C.). L'épreuve de surcharge in di-iodotyrosine dans le dépistage des déficits en iodotyrosine-déshalogénase. (A paraître).

38 - BLANQUET (P.), MEYNIEL (G.), SAVOIE (J.C.) . Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien, déterminations quantitatives portant sur le plasma. C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 217.

39 - BLANQUET (P.), CROIZET (M.), RIVIERE (J.), VILAYLECK (S.), MERIAUX (J.) et LATAPIE (J.L.) . La place du teste éponge (Hamolsky modifié) et de la détermination de l'iode 127 dans l'exploration fonctionnelle de la thyroide. G.M.G., 1968, 75, 6, 1183.

40 - BLANQUET (P.), MEYNIEL (G.), CROIZET (M.) , MOURA (A.M.) . Hypothalamus et Thyroïde. Gauthiers-Villards ed., Paris, 1968.

41 - BLANQUET (P.) , CROIZET (M.), DUCASSOU (D.), LATAPIE (J.L.), RIVIERE (J.) et ROUAIS (F.) . Les tests in vitro et l'exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. Gaz. hôp. (Paris), 1971, 143, 1, 15.

42 - BLIZZARD (R.M.) , HAMWI (G.J., SKILLMAN (T.G.) WHEELER (W.E.). Thyroblobulin antibodies in multiple thyroid diseases. New. England. J. Med., 1959, 260, 112.

43 - BLIZZARD (R.M) and CHANDLER (R.W.) . The history and present concepts of autoimmunization in thyroid disease. J. Pediat., 1960, 57, 399.

44 - BLIZZARD (R.M.), CHANDLER (R.W.), LANDING (B.H.) , PETTIT (M.D.), WEST (C.D.) . Maternal autoimmunization to thyroid as a probable cause of athyreotic cretinism. New England J. Med., 1960, 263, 327.

45 - BLIZZARD (R.M.) , GREENBER (A.H.) . The function of the thyroid gland in the fetal and neonatal periods including observations of the maturation of the thyroid function in early life. IXème Réunion Annuelle de la Société Européenne d'Endocrinologie Infantile, Lyon, 1970.

46 - BLOCH-MICHEL (H.), TUBIANA (M.), BRIZARD (J.) . Les nanismes par hypothyroïdie fruste. Sem. Hôp. (Paris), 1957, 33, 454.

47 - BODDAERT (J.) . Contribution à l'étude de l'athyréose congénitale humaine. Rev. Belge. Path. , 1950, 19, 276.

48 - BOK (B.) . Exploration isotopique «in vivo» de la fonction thyroïdienne. Vie Méd., 1969, 27, 3289.

49 - BOK (B.) . Exploration biologique de la fonction thyroïdienne. Examens ne nécessitant pas l'administration au malade d'isotopes radioactifs. Vie Méd. , 1969, 27, 3283.

50 - BOK (B.), PEREZ (R.) et TUBIANA (M.) . La scintigraphie thyroïdienne Rev. Prat., 1971, 21, 12 bis, 2065.

51 - BOULET (P.) , MIROUZE (J.) . Myxoedème pituitaire ; conceptions restrictives. Montpellier Méd., 1955, 48, 27.

52 - BOURNEVILLE (P.) et OLIER (D.0) . Note sur un cas de crétinisme avec myxoedème (cachexie pachydermique). Progr. Méd. (Paris), 1880, 8, 709.

53 - BOURNEVILLE (P.) et BRICON (P.) . De l'idiotie compliquée de cachexie pachydermique. Arch. Neurol. (Paris): 1886, 12, 137.

54 - BOURNEVILLE (P.). Contribution à l'étude de la cachexie pachydermique.
Progr. Méd. (Paris), 1890, 11, 513.

55 - BOURNEVILLE (P.) . Contribution à l'étude de la cachexie pachydermique.
Progr. Méd. (Paris), 1890, 12, 3-6, 61-66, 126-129, 147-150.

56 - BRANSON (J.H.), PARK (J.H.) . Sarcoidosis - Hepatic involvement.
Ann. Intern. Med., 1954, 40, 111.

57 - BRASEL (J.A.), WRIGTH (J.X.) WILKINS (L.), BLIZZARD (R.M.) . An evaluation of seventy-five patients with hypopituitarism begining in childhood.
Am. J. Med., 1965, 38, 484.

58 - BRAUMAN (H.), CORVILLAIN (J.) . Growth hormone response to hypo-glycemia in myxoedèma.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 301.

59 - BRAUMAN (H.) et CORVILLAIN (J.) . Effet de l'hypoglycémie sur la sécrétion de l'hormone somatotrope (S.T.H.). dans le myxoedème.
Ann. Endocr. (Paris), 1968, 29, 465.

60 - BRAVERMAN (L.E.) and INGBAR (S.H.) Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 1216.

61 - BURKE (G.) . Pubertal hypothyroïdism. Case reportand reviw of literature.
Metabolism, 1961, 10, 126..

62 - CAFFEY (J.) . Pediactric-X-ray diagnosis
Lnd. Ed., Year Book Publishers, Chicago, 1950.

63 - CANLORGE (P.) et CHEFNEUX (A.) . L'intérêt pratique du réflexogramme achilléen pour le diagnostic et l'équilibration thérapeutique de l'hypothyroïdie du nourisson et de l'enfant.
Cah. Col. Méd. Hôp. Paris, 1964, 5, 11, 723.

64 - CANLORBE (P.) et CHEFNEUX (A.) . Le réflexogramme achilléen chez l'enfant
Ann. Pédiat., 1965, 21, 5, 1253.

66 - CAPLAN (R.H.), KUJA (R.) . Thyroid uptake of radioactive iodine. A reevaluation. J.A.M.A., 1971, 215, 6, 916.

66 - CASNEUF (J.) . Goitre congénital avec myxoedème secondaire à l'absorption d'iodures par la mère. communication). Société Belge de Pédiatrie, Réunion de Gand, 24 Octobre 1965.
Arch. Franç. Péd. (résumé), 1966, 4, 498.

67 - CHADD (M.A.), GRAY (O.P.) and DACIES (D.F.) . Thyroid function tests in the newborn.
Arch. Dis ., Childh., 1970, 45, 374.

68 - CHAN (A.M.), LYNCH (M.J.C.), BAILEY (J.D.), EZRIN (C.), FRASER (D.) . Hypothyroidsm in cystinosis. A clinical, endocrinologic and histologic study involving sixteen patients with cistinosis.
Am. J. Med., 1970, 48, 678.

69 - CHAMISSO de BONCOURT (A. Von) . Die struma der zungenwurzel.
Bruns Beitr. Klin. Chir., 1897, 19, 281.

70 - CHAPTAL (J.), JEAN (R.), Mme CAMPO (Cl.) et Mme CARLI (N.), avec l'aide de PASSOUANT (P.) et CADILHAC (J.) . Etude sur le myxoedème de l'enfant. Le myxoedème congénital par hypo ou agénésie thyroïdienne et le myxoedème d'origine cérébrale chez les encéphalopathes.

Arch. Franç. Péd., 1956, 13, 509.

71 - CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), PAGES (A.) et OTHONIEL (J.) . Thyroïdite lymphocitaire chez une filette de 6 ans.
Arch. Franç. Péd., 1965, 8, 959.

72 - CHARCOT (M.) . Myxoedème, cachexie pachydermique ou état crétinoïde.
Gaz. Hôp. (Paris), 1881, 65, 73-75.

73 - CHARLAS (R.) et SLOMIC (A.) . A propos d'un cas de néphrolithiase chez un enfant myxoedèmateux.
Maroc Méd., 1962, 41, 1178.

74 - CHARLEUX (J.) . Les manifestations cardiovasculaires du myxoedème de l'enfant (A propos de 13 observations).
Thèse méd., 84 p. Impri. Polge, Lyon , 1959.

73 - CHEFNEUX (A.) . Le réflexogramme achilléen chez l'enfant.
Mémoire Assist. Etr. Fac. Méd. Paris, 1964.

76 - CHILDS (B.) and GARNER (L.I.). . Etiologic Factors in Sporadic cretinism : Analysis of 90 cases.
Ann. hum. Genet., 1954, 19, 90.

77 - CHOUFOER (J.C.), KASSENAAR (A.A.H.), QUERIDO (A.) . Syndrome of congénital hypothyroidism with devective deshalogenation of iodotyrosines.
J. Clin. Endocrin., 1960, 20, 983.

78 - CHRISTENSEN (J.F.) . Prolonged icterus neo-natorum.
Acta Paed., 1956, 45-A, 367.

79 - CHRISTIAENS (L.), BISERTE (G.), FONTAINE (G.) et FARRIAUX (J.P.) . Etude de la proline et de l'hydroxyproline urinaire en pédiatrie.
Ann. Pédiat., 1965, 50, 12, 2909.

80 - CLARK (F.) . Resin uptake of 1 131 triiodothyronine : an in vitro test of thyroid function.
Lancet, 1963, 2, 167.

80 bis - CODACCIONI (J.L.), JAQUET (PH.) . Les troubles congénitaux de l'hormogénèse thyroidienne.
G.M. de France, 1966, 73, 9, 2009.

81 - CODACCIONI (J.L), BISMUTH (J.), PIERRON (H.), MARIANI (R.) . Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroidienne : expérience personnelle.
Marseille Médical. 1969, 1, 1.

82 - CODACCIONI (J.L.) . Physiologie et physiopathologie de la thyroide.
G.M. de France 1970, 77, 19, 4129.

83 - CODACCIONI (J.L.), PIERRON (H.), ROUAULT (F.), BISMUTH (J.), AQUARON (R.) . Hypothyroïdie infantile par défaut d'iodotyrosine-déshalogénase. I. Quatre nouveaux cas.
Ann. Endocr. (Paris), 1970, 31, 6, 1161.

84 - CODACCIONI (J.L), PIERRON (H.), ROUAULT (F.), AQUARON (R.), JAQUET (Ph.) . Hypothyroïdie infantile par défaut d'iodotyrosine-déshalogénase. II Résultats du traitement par l'iode de 5 cas (8 ans de recul par un cas).
Ann. Endocr. (Paris). 1970, 31, 6.

85 - CODACCIONI (J.L.) , BISMUTH (J.), AQUARON (R.) . Exploration d'un trouble congénital de l'hormonogénèse thyroïdienne.
Marseille Médical, 1970, 5, 389.

86 - COEUR (P.), DEVILLER (Ph.), CREYSSEL (R.) et BERTRAND (J.) . A propos de sept cas d'hypothyrïdie avec hypocholestéromémie libre majeure (communication).
Société Française de Pédiatrie, Reunion de Lyon, 19 novembre 1967, Pédiatrie, 1968, 3, 361.

87 - COMBOURIEU (M.) . Exploration fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire
Med. Inf., 1969, 8, 643.

88 - CONTOPOULOS (A.N.), SIMPSON (M.E.), KONEF (A.A.) . Pituitary fuction in thyroidectomized rat.
Endocrinology, 1958, 63, 642.

89 - COQUERY (J.) . A propos de quatre cas d'hypertrophie musculaire au cours de l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant (syndrome de Debré-Semelaigne).
Thèse Méd., Paris, 1961.

90 - COSTA (A.), COTTINO (F.), FERRARIS (G.M.), MARCHIS (E.), MAROCCO (F.), MORTARA (M.), PIETRA (R.) . Riserche sulla patogenesi del cretinismo endemico.
Medicina (parma), 1953, 3, 455.

91 - COSTIN (G.), KAPLAN (S.) and LING SHUN (M.) . The Achilles reflex time in thyroid disorders.
J. Pediat., 1970, 76, 277.

92 - CRACOSKY (B.) . Essai de classement et d'interprétation de 162 tests à la thyréostimuline (test de Querido).
Thèse méd., Paris, 1961.

93 - CROUGHS (W.) and VISSER (H.K.A) . Familial iodide induced goiter. Evidence for an abnormality in the pituitary thyroid homeostatic control.
J. Pediat., 1965, 67, 353.

94 - CURLING (T.B.) . Two cases of absence of the thyroid body.
Med. Chir. Trans., 1850, 33, 303.

95 - DANOWSKI (T.S.), GOW (R.C.), MATEER (F.M.), EVERHART (W.C.), JOHNSTON (S.Y), GREENMAN (J.H.) . Increase in serum throxin during uncomplicated pregnancy.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 1950, 74, 323.

96 - DAVID (M) . Anomalies héréditaires de la T.B.G. (globuline transportant la thyroxine).
Pédiatrie, 1969, 24, 4, 491.

97 - DAVID (M.), HAOUR (F.), SCHEDEWIE (H.) . Hormone de croissance plasmatique et hypothyrodie chez l'enfant. Influence du traitement sur la réponse à la stimulation. Etude de onze enfants.
Ann. Pédiat., 1970, 17, 2, 100.

99 - DEBRE (R.), SEMELAIGNE (G.) . Nourisson ayant l'aspect d'une myopathie pseudo-hypertrophique généralisée.
Bull. Soci. Pédiat. (Paris), 1925, 23, 542.

98 - DEBRE (R.), MANDE (R.), ABITOL (J.) . La dysgénésie épiphysaire du myxoedème.
Arch. Franç. Péd., 1948, 5, 75.

100 - DEBRE (R.), SEMELAIGNE (G.) . Hypertrophie musculaire généralisée du petit enfant.
Bull. Soc. Pédiat., (Paris), 1934, 23, 699.

101 - DEBRE (R.), SEMELAIGNE (G.) . Syndrome of diffuse muscular hypertrophy in infants causing athletic appearance.
Amer. J. Dis. Child., 1935, 50, 1351.

102 - DELABRE (M.), GNAMEY (D.), ZETTWOOG (T.), FONTAINE (G.) . Etude des dermatoglyphes dans le myxoedème congénital.
Lille Méd., 1970, 15, 1055.

103 - DECOURT (J.) . Eléments du diagnostic et indications thérapeutiques dans les insuffisances du développement statural.
Rev. Prat. 1961, 11, 2743.

103 bis - DECOURT (J.) . sur le traitement du myxoedème.
Sem. Hôp. (Paris), 1958, 34, 1378.

104 - DENYS (P.), CORBEEL (L.), VAN DEN DRIEESCHE (A.), DE VISCHER (M.), BECKERS (C.), DROCHMANS (A.), DE ROO (M.), VANDERSCHUEREN (E.) . L'exploration fonctionnelle de la thyroide.
18ème Cong. Ass. Pédiatres de langue Franç. Genève, Karger éd., 44-88, Bale/New York, 1961.

105 - DEROME (G.), MAHAUX (J.), HENRY (J.A.) . Iodoprotéinémie anormale chez un enfant porteur d'un goitre congénital.
Ann. Endocr., 1958, 19, 873.

106 - DESBONNETS (P.) . Les ostéopétroses de l'enfant.
Rev. Ped. , 1965, 1, 41.

107 - DESBONNETS (P.) . Nanisme sévère, seule manifestation de la dysgénésie thyroidienne.
Thèse méd, Lille, 1965.

108 - DESBONNETS (P.), FARRIAUX (J.P.), FONTAINE (G.). . Le syndrome de Pendred. A propos de deux observations familiales.
Pédiatrie, 1968, 22, 67.

109 - DESBUQUOIS (G.), BOULARD (P.), GRENIER (B.) . Nouvelle étude de l'hypertrophie musculaire au cours de l'insuffisance thyroidienne de l'enfant.
18ème Congr. Ass. Pédiatres Langue franç. (communication) pp. 29-33, Genève, Karger éd., Bâle/New York, 1961.

110 - DESCREZ (A.), CACHIN (O.), PRUNIN (A.), RAYNAUD (C.), KELLERSHOHN (C.), ROYER (P). Répartition des différents types d'insuffisance thyroidienne primitive de l'enfant étudiés par la scintigraphie à l'iode 132 I.
18ème Congr. Ass. Pédiatres de Langue franç, Genève, communication pp. 15-10 Karger ed., Bale/New York, 1961.

111 - DEVAUX(J.P.). Test de transfert in vitro sur les hématies de la triiodothyronine radioactive. Etude théorique et applications à la pédiatrie. Thèse Méd., Paris, 1961.

112 - DIETERLE(T.). Die athyreosis unter besonderer berücksichtigung der dabei auftretenden skelettveränderungen, sowie der differential diagnostich vornehmlich in betrach komenden störungen des knochenwachstums. Virchows arch., 1906, 184,56.

113 - DORFF (G.B.). Sporadic cretinism in one of twins : report of a case with roentgen demonstration of osseous changes that occured in utero.
Amer, J. Dis. Child., 1934, 48, 1316.

114 - DORTA (T.), BERAUD (T.), VANNOTTI (A.). Le métabolisme de l'idode dans la glande ectopique.
Schweiz. Med. Wschr., 1960, 90, 150.

115 - DREYFUS (G.), SAVOIE (J.C.), BERNARD-WEIL (E.), SEBAOUN (J) L'épreuve à la post-hypophyse dans l'exploration de la fonction thyroidienne.
Presse Méd., 1960, 68, 45, 1647.

115bis DREYFUS (G.), SEBAOUN (J.C.), DELZANT (G.), OUTZEKHOWSKY (G.), GALI (P.). Exploration de la fonction thyroidienne dans les pan-hypopituitarismes, les tumeurs hypophysaires et chez les hypophysectomisès.
Ann. Endoc. (Paris), 1964, 25, 6bis, 699.

116 - DUBOIS (R.), BARAN (D.), DELCOURT (J.), LOEB (H.), CREMER. Hypothyroidie avec condensation osseuse; et néphrocalcinose.
Acta paediat. belg., 1966, 10,5.

117 - DUC (M.). Les syndromes myo-thyroidiens. Du réflexogramme achilléen aux myopathies thyroidiennes.
Thèse méd., Nancy, 1964.

118 - DUC (M.), DUC (M.L.). Les manifestations musculaires des dysthyroidies.
France méd. 1964,9,487.

119 - ELLIS (R.W.B.). Gargoylism.
Proc. roy. soc. med., 1938,31,770.

120 - ERAK (P.), KALAFATIC (Z.). MRLJAK (Z.), RIES (N.), MARK (B). Étude des troubles squelettiques, pneumo et électro-encéphalographiques dans les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant. Données cliniques, radiologiques et expérimentales.
18ème Congr. Ass. Pédiatres de Langue franç., Genève, Communication, 38-41, Karger édit., Bale/New York, 1961.

121 - ERB (W.) UEber myxoedema.
Ber. Klin. Wschr., 1887,24,33.

122 - ERDHEIM (S.). Uber zysten und fistelen des ductus thyreo-glossus.
Arch. klin. Chir., 1908, 85, 213.

123 - ERDHEIM (J.). I-Uber schilddrüsenplasie. II- Geschwûlste des ductus thyreoglossus III-Uber einige menschliche Kiemenderivate.
Beitr. path. Anat., 1904, 35, 366.

124 - EVANS (P.R.). Deformity of vertebral bodies in cretinism.
J.Pediat., 1952,42,712.

125 - FEDERMAN (D.), ROBBINS (J.), RALL (J.E.). Some observations on cretinism and its treatment.
Naw Engl.J.Med., 1958,259,610.

126 - FELIX-DAVIES (D.), WASKMAN (B.H.). Passive transfert of experimental immune thyroiditis in the guinea pig.
Arthr. and Rhum., 1961,4,416.

127 - FISHER (D.A.), ODELL (W.D.). Acute release of thyrotropin in the newborn.
J. Clin. Inv., 1969,48,1670.

128 - FOGEL (B.J.), NITOWSKY (H.M.), GRUENWALD (P.). Discordant abnormalities in monozygotic twins.
J. Pediat., 1965,66,64.

129 - FONTAINE (G.), GNAMEY (D.), FOVET-POINGT (J.), FARRIAUX (J.P.). L'hypothyroïdie par involution thyroïdienne acquise. Étude d'une observation chez un garçon de 7 ans.
Ann. Pédiat., 1970, 17,6, 457.

130 - FONTAN (A.), TUBIANA (M.), BATTIN (J.J.), TEYSSIER (J.). Goitre avec hypothyroïdie par trouble de la condensation des iodotyrosines et surdi-mutité familiale dissociée.
Arch. Franç. Péd., 1965,8,897.

131 - FORE (W.), WYNN (J.). The thyrotropin stimulation test.
Am.J.Med., 1966,40,91.

132 - FRANCHIMONT (P.), LEGROS (J.J.), SHAUB (J.C.). Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-somatotrpe.
Rev.Franç.Endocrinol. Clin., 1970, 11, 2, 105.

133 - FRANCOIS (B.), GAILLARD (P.), VADROT (M.). Étude critique du test de Hamolsky (technique de Herbert). A propos de 400 observations thyroïdiennes.
Sem.Hôp. (Paris), 1971,47,2,113.

134 - FRASER (G.R.) Four cases of sporadic goiter with congenital deafness.
Proc. roy.Soc.Med., 1959,52,1039.

135 - FRASER (G.R.), MORGANS (M.E.), TROTTER (W.R.). Sporadic goiter with congenital deafness (Pendred's syndrome). Advances in thyroid research.
Transactions of the fourth international goitre conference.
Pitt-Rivers ed., Londres, 1960.

136 - FRASER (G.R.), MORGANS (M.E.), TROTTER (W.R.). The syndrome of sporadic goiter and congenital deafness.
Quart.J.Med., 1960,29,279.

137 - FRASER (G.R.) The sporadic goiter with congenital deafness.
The IVth inter. goitre conference.
Excerpta medica (Amst.), 1960,5,8.

138 - FRASER (G.R.) The association of sporadic goiter with congenital deafness. Syndrome of Pendred. Proceedings of the second international congress of human Genetics.
Excerpta medica (Amst.), 1961, 1899-1907.

139 - FREDERICH (A.). Le pronostic du myxoedème. A propos de 65 observations.
Thèse Méd., Lyon, 1959.

140 - FRIIS (T.), CHRISTENSEN (L.D.), ANDERSEN (M.S.). The value of the thyrotropin stimulation test in the diagnosis of myxoedema.
Acta Med.Scand., 1959,163,6,507.

141 - FRIZEL (D.), MALLESON (A.), MARKS (V.), Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease.
Lancet,1967,1,1360.

142 - FRYERS (G.R.). An evaluation of the use of radio-iodine in the diagnosis of hyperthroidism.
Brit.J.Radiol., 1956,29,24.

143 - FOURMAN (P.), ROYER (P.). Calcium et Tissu osseux. Biologie et Pathologie.
Editions Médicales Flammarion, Paris, 1970.

144 - GARDNER (J.U.), HAYLES (A.B.), WOOLNER (L.B.), OWEN (C.A.). Iodine metabolism in goitrous cretins.
J.Clin.Endocrin., 1959,19,638.

145 - GENNES (L. de), DESCHAMPS (H.). Reflexogramme achilléen, test de la fonction thyroïdienne.
Presse Méd., 1961,69,1543.

145Bis GÉRARD -MARCHANT (R.). Les ectopies thyroïdiennes.
J. Chir. (Paris), 1967,93,1,71.

146 - GILBOA (Y.), BER (A.), LEWITUS (Z.), HASENFRATZ (J.). Goitrous myxoedema due to iodide trapping defect.
Arch. Intern.Med., 1963,112,212.

147 - GILSON (W.E.), Achilles reflex recording with a simple photomotograph.
New Engl.J.Med., 1959,260,1037.

148 - GIOVANNUCCI (M.L.). La sindrome di Kocher-Debre—Semelaigne. Ipotiroidismo e "ipertrofia" moscolare (descrizione di tre casi).
Minerva Ped., 1970,22,1101.

149 - GNAMEY (D.), FARRIAUX (J.P.), FONTAINE (G.). La conduite du traitement des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant. Étude critique de 48 cas.
Lille Méd.,1969,14,7,764.

150 - GOODMAN (H.G.), GRUMBACH (M.M.), KAPLAN (S.L.). Growth and growth hormone. II. A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pi tui tary hormones deficiencies in 35 patients with idiopathic pi tui tary dwarfism.
New Engl.J.Med., 1968,278,57.

151 - GREENBERG (A.H.), CZERNIKOW (P.), HUNG (W.), SHELLEY (W.), QINSHIP (T.), BLIZZARD (R.M.). Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis : clinical laboratory and histological correlations.
J.Clin.Endocr.Metab., 1970,30,293.

152 - GREER (M.A.). Evidence of hypothalamic control of the pituitary release of thyrotrophin.
Proc.soc.exptl.biol. (N. Y.), 1951,77,603.

153 - GREER (M.A.). The role of the hypothalamus in the control of the thyroid function.
J.Clin.Endocrinol.and Metabolism., 1952,12,1259.

154 - GREER (M.A.). Demonstration of thyroidal response to exogenous thyrotropin in rats with anterior hypothalamic lesions.
Endocrinology, 1955,57,755.

155 - GREER (M.A.), ERWIN (H.L.). Evidence of separate hypothalamic centers controlling corticotropin and thyrotropin secretion by the pituitary.
Endocrinology, 1956,58,665.

156 - GREULICH (W.W), PYLE (S.I.). Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist.
Stanford Univ.Press.,Stanford (Cal.), 2é ed., 1959.

157 - GROOT (L.J.) de), STANBURRY (J.B.). The syndrome of congenital goiter with butanol - insoluble serum iodine.
Amer.J.Med., 1959,27,586.

158 - GUIDONI (P.) Embryologie.
Doin éd., Paris, 1968.

159 - GUINET (P.), MORNEX (R.), TOURNIAIRE (J.), FRANCHET (G.). Étude de la courbe de fixation thyroïdienne de l'iode 131 chez les sujets ayant reçu des produits de contraste iodés. Statistique personnelle.
Rev.franç.Endocr.Nutri. Metab., 1964,5,9.

160 - GUINET (P.). L'exploration dynamique de la fonction thyroidienne.
Rev.Prat., 1966,16,12,1543.

161 - GUINET (P.), PEYRIN (J.O.), BRIERE (J.). Contribution à l'étude du test de stimulation thyréotrope
Rev.Lyonnaise de Méd., 1969,18,8,281.

162 - GUINET (P.). L'exploration dynamique thyroïdienne : in "La Thyroide - Connaissances, Acquisitions, Perspectives". pp. 261.295.
L'Expansion Scientifique Française éd., 1969.

163 - GULL (W.). On a cretinoid state supervening in adult life in women.
Trans.clin.soc.Lond., 1874,7,180.

164 - HAHNEMAN (S.), FRIIS (Th.). Latent parathyroid insuffisiency following thyroidectomy. II. Effect of intravenous infusion of calcium upon the serum calcium.
Acta Med.Scand, 1965,177,587.

165 - HALL (R.), AMOS (J.), GARRY (R.), BUXTON (R.L.). Thyroid stimulating Hormone response to thyrotropin releasing hormone in man.
British.Med.J., 1970,2,274.

166 - HAMILTON (J.G.), SOLEY (M.H.), REILLY (W.A.), EICHORN (K.B.) Radioactive studies in childhood hypothyroidism.
Amer.J.Dis.Child., 1943,66,495.

167 - HAMMAR (J.A.), HELLMAN (T.J.). Ein Fall von thyreoplasie dystropischer thyreohypoplasie unter Berücksichtigung der innersekretoriscken und lymphoïden organe.
Z.Konst.Lehre., 1920,5,218.

168 - HAMOLSKY (M.W.), STEIN (M.), FREEDBERG (A.S.). The plasma protein thyroid-hormone complex in man. II. A new in vitro method for the study of uptake of labelled hormonal components by human erythrocytes.
J. Clin.Endocr., 1957,17,33.

169 - HAMOLSKY (M.W.), GOLODETZ (A.), FREEDBERG (A.S.). The plasma protein-thyroid hormone complex in man. III-Further studies on the use of red blood cell uptake o I-131—L—Triiodothyronine as a diagnostic test for thyroid function.

170 - HAMOLSKY (N.W.), STEIN (M.), FISHER (D.B.), FREEDBERG (A.S.). Further studies of factors affecting the plasma protein-thyroid complex. Endocrinology, 1961,68,662.

171 - HARNACK (Von G.A.). Eineiige Zwillinge mit diskordanter hypothyreose. Arch. Kinderheik., 1953,60,146.

172 - HARRIS (G.W.). A summary of some recent research on brain-thyroid relationships. in "Brain-Thyroid relationships". Ciba Foundation, study group nº 18, Churchill éd., Londres, 1964.

173 - HEMMINGS (I.L.), MC LEAN (D.C.). Thyroid involvement in systemic sarcoidosis. J.Pediat., 1971,78,1,131.

174 - HERLANT (M.). Modifications de l'ante-hypophyse consécutives à la suppression des glandes soumises à l'action de ses stimulines. Actualités Endocrinologiques, l'Expansion Scientifique Française éd., Paris, 1962.

175 - HERLANT (M.), LINQUETTE (M.), LAINE (E.), FOSSATI (P.), MAY (J.P.), LEFEBVRE (J.). Adénone hypophysaire à cellules thyréotropes avec aménorrhée-galactorrhée chez une malade porteuse d'un myxoedème congénital par ectopie thyroidienne (communication). Soc. Endocr., Novembre 1965.

176 - HERMAN (C.). Sporadic cretinism : clinical study of 41 cases. New York J.Med., 1914,14,394.

177 - HEUYER (G.), LEBOVICI (S.)., KOUPERNIK (C.), MARTINETTI (J.). Myxoedème congénital : hypertrophie musculaire généralisée, malformation vertébrale et atrophie corticale. Arch.Franç.Péd., 1950,7,698.

178 - HOEFFEL (J.C.). Diagnostic radiologique d'un retard de croissance. Feuillets Electroradiol., 1968,44,1.

179 - HOLLANDER (C.S.), PROUT (T.E.), MC RIENHOFF (C.), RUBEN (R.J.), ASPER (S.P.). Congenital deafness and goiter. Studies of a patient with a cochlear defect and inadequate formation of iodothyronines. Amer.J.Med., 1964,37,630.

180 - HOOFT (C.), DELBEKE (M.J.), HERPOL (J.). Cystinose chronique associée à un une hypothyroïdie probable. Ann. Paediat., 1956,81,187.

181 - HOOFT (C.), VERBEECK (J.), BLANCKE (L.). Encephalopathie fœtale et goitre transitoire à la suite d'un traitement maternel aux inhibiteurs thyroïdiens. Acta Paediat.Belg., 1962,16,137.

182 - HORST (W.). Radiojoddiagnostik von struma und Schilddfüsenkrebs und Untersuchungen zur Frage einer Jodfehlverwertung in deren Pathogenese. Strahlentherapie, 1955,34,150.

183 - HORST (W.), HARNACK (G.A. von). Hypothyreosen im kindesalter ; die Differenzierung des hypothyreotischen Zustandsbildes beim Kinde durch ein spezielles Radiojodstoffwechselstudium. Dtsch. Med., Wsch., 1953,78,1259 - 1262, 1292 - 1295.

184 - HURWITZ (L.J.), MC CORMICK (D.), ALLEN (I.). Reduced muscle alpha-glucosidase (acid maltase) activity in hypothyroid myopathy. Lancet, 1970,1,67.

185 - HUTCHISON (J.H.), MC GIRR (E.M.). Sporadic non endemic goitrous cretinism hereditary transmission. Lancet, 1956,1,1035.

186 - ILLIG (R.), PRADER (A.). Kasuistische Beiträge zur idiopatischen Hypercalcämie und vitamin D intoxication. Helv.Paediat.Acta, 1959,14,618.

187 - INATSUBO (H.), OMORI (K.), OKADA (Y.), FUKUCHI (M.), MIYAI (K.), ABE (H.), KUMARA (Y.). Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism before and after treatment.
J.Clin.Endocr., 1967,27,1751.

188 - INGBAR (S.H.), BRAVERMAN (L.E.), DAWBER (N.A.), LEE (G.H.). A new pethod for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration.
J.Clin.Invest., 1965,44,1679.

189 - INGBAR (S.H.), WOEBER (K.A.), Thyroid gland, in Williams R.H. ed., Textbook of Endocrinology, W.B.SAUNDERS Co edit., ED. 4, New York, 1968.

190 - JACKSON (H.F.), CLARKE (B.E.). Cystinosis. Report of two cases with posmortem examination.
Am.J.Dis.Child., 1953,85,531.

191 - JAFFIOL (C.). Anticorps anti-thyroïdiens.
Cah. Coll.Méd., 1968,9,417.

192 - JAFFIOL (C.), NGUYEN DUC HAI, PASTORELLO (R.), BALDET (L.), MIROUZE (J.). Étude chronologique des tests isotopiques thyroïdiens après explorations radiologiques par produits de contraste iodés.
J.Méd.Montpellier, 1968,3,92.

193 - JAFFIOL (C.), BALDET (L.), KHALIL (R.), MIROUZE (J.). Confrontation de deux techniques d'étude du test au thiocyanate de potassium. Application cliniques.
Ann. Endoc. (Paris), 1969,30,3,447.

194 - JAFFIOL (C.), BALDET (L.), KHALIL (R.), MIROUZE (J.). Technique rapide etsimple pour la réalisation du test d'iodotyrosinurie provoquée. Valeurs physiologiques. Application à l'étude des goitres familiaux.
Ann. Endoc. (Paris), 1969,30,3,438.

195 - JAFFIOL (C.), BALDET (L.), anomalies métaboliques de l'hypothyroïdie.
Vie Méd., 1970,4,1161.

196 - JEUNE (M.). Les troubles cardiovasculaires du myxoedème.
Thèse Méd., Lyon, 1937.

197 - JEUNE (M.), MULLER (J.M.). L'ostéopétrose myxoedémateuse ; hyperdensification généralisée du squelette au cours du myxoedème congénital.
Pédiatrie, 1959,14,43.

198 - JEUNE (M.), PERETTI (De E.), GILLY (J.), DAVID (M.), POUSSET (G.), PICOT (C.), PINCON (J.). Deux cas de myxoedème apr thyroïdite lymphocytaire sans goitre.
Pédiatrie, 1968,23,929.

199 - JOB (J.C.), atteintes cérébrales et troubles thyroïdiens ante et péri-nataux.
Problèmes actuels de pédiatrie, Karger éd., Bale,1963.

200 - JOB (J.C.), RIBIERRE (M.), BADOUAL (J.). Hypercalcémie, hypercalciurie et diminution du pouvoir concentrateur du rein au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale.
Arch.Franç.Péd., 1963,9,1033.

201 - JOB (J.C.). Goitres simples et thyroïdites de l'enfant.
Méd.Inf., 1966,3,233.

202 - JOB (J.C.), SIZONENKO (P.C.). Le diagnostic de l'insuffisance somatotrope hypophysaire.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion éd., Paris, 1968.

204 - JOB (J.C.), ARTHUIS (M.), ROSSIER (A.). Hypothyroïdie juvénile acquise évoquant une involution thyroïdienne.
Arch.Franç.Péd., 1968,25,871.

205 - JOB (J.C.), SIZONENKO (P.C.), CANLORBE (P.), ROSSIER (A.). Hypothyroïdie d'origine hypophysaire chez l'enfant. Signification d'un déficit somatotrope associé au déficit thyréotrope.
Arch. Franç.Péd., 1969,26,1121.

206 - JOB (J.C.), CANLORBE (P.), THOMASSIN (N.), VASSAL (J.). L'hypothyroïdie à début précoce avec glande en place, fixation faible de radio-iode et défaut de réponse à la thyréostimuline.
Ann.Endoc. (Paris), 1969,30,5,696.

207 - JOB (J.C.), SIZONENKO (P.C.), LAMBERTZ (J.), ROSSIERS (A.). L'hormone de croissance hypophysaire dans le plasma des enfants hypothyroïdiens.
Arch.Franç.Péd., 1970,1,7.

208 - JOB (J.C.), BINET (E.), HENOCQ (A.), LEROUX (J.P.). Goitre néo-natal secondaire à l'absorption prolongée d'iodures par la mère. Évaluation du taux sanguin de la thyréostimuline hypophysaire (TSH).
Presse Méd., 1971,79,8,337.

209 - JOB (J.C.), SIZONENKO (P.C.), BALAGE (M.). Interprétation statistique des épreuves de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance par l'insuline et l'arginine.
Arch.Franç. Péd., 1971,28,505.

210 - JOB (J.C.), MILHAUD (G.), BINET (G.), RIVAILLE (P.). Effet de l'hormone de libération dela thyréostimuline (TRH) sur le taux sanguin de la thyréostimuline (TSH) chez l'enfant.
Soc.Endocr. (communication), 9 Décembre 1970,
Rev.FrançEndocrinol.Clin., 1971,2, 1,77.

211 - JOB (J.C.), MILHAUD (G.), BINET (E.), RIVAILLE (P.), MOUKHTAR (M.S.). Effet de l'hormone de libération de la thyréostimuline (TRH) sur le taux sanguin de la thyréostimuline chez l'enfant : enfants normaux, atteints d'hypothyroïdie d'hypopituitarisme, de goitre.
Rev. Europ. Études clin et Biol., 1971, 16, 537.

212 - JOHNSON (F.), WHITE (H.). Cretinism and marble bones.
Case rep. Child.Mem.Hosp. (Chicago), 1952,10,2030.

213 - JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), JOB (J.C.). Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonosynthèse.
XVIIème Congr.Ass.Pédiatres de Langue franç., Genève, 158-204, Karger ed. Bale/New-York, 1961.

214 - JOSSO (N.), ROSSELIN (G.), TCHOBROUTSKY (G.), BALSAN (S). Renseignements apportés par le dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope plasmatique.
Arch. Franç.Péd., 1969,26,507.

215 - JUSTIN-BESANCON (L.), KLOTZ (H.P.). Nanisme secondaire à un adénome chromophobe de l'hypophyse
Sem. Hôp (Paris), 1950,26,3164.

216 - JUSTIN-BESANCON (L.), PEQUIGNOT (H.), GRIVAUX (M.), PAILLERETS (F. de). Un cas de myxoedème congénital avec adènome chromophobe.
Sem.Hôp. (Paris), 1959,35,177.

217 - KANSY (J.). Hypoplasia of normally localised thyroid gland as a cause of hypothyroidism.
Pol.Tyg.Lek., 1970,25,264.

218 - KATZ (H.P.), YOULTON (R.), KAPLAN (S.L.), GRUMBACH (M.M) Growth and growth hormone. III. Growth hormone release in children with primary hypothyroidism. and thyrotoxicosis.
J.Clin.Endocr., 1969,29,346.

219 - KELLERSHOHN (C.), NEIMANN (N.), MARTIN (J.), PIERSON (M.). Une acquisition du radio-iode. La fréquence des thyroides linguales dans le myxoedème congénital. Ses conséquences.
Bull. Acad.nat.Méd., 1958, 142,582.

220 - KELLERSHOHN (C.), COMAR (D.), LE POEC (C.). Détermination de l'iode sanguin par analyse d'activation.
J.Applied Radiation and Isotopes 1961,12,87,103. Pergamon Press. Ltd. Printed in Northern Ireland, Rapport C.E.A.nº2124,1962.

221 - KETELSLEGERS (J.M.), JARUBOWSKI (H.D.), FRANCHIMONT (P.). Exploration de la sécrétion de l'hormone thyréo-stimulante.
Rev.franç.Endocrinol.Clin., 1970,11,2,133.

222 - KISSEL (P.), HARTEMAN (P.), DUC (M.), DUC (M.L.). Le réflexogramme achilléen dans les dysthyroïdies et dans les troubles du métabolisme hydro-électrolytique.
Presse Méd., 1964,72,2201.

223 - KIVIRIKKO (K.I.), LAITINEN (O.), LAMBERG (B.A.). Value of hydroxiproline in the diagnosis of thyroid disease.
J.Clin.Endocr., 1965,25,1347.

224 - KLEIN (L.), TERREE (T.M.), Skeletal metabolism in early infancy : urinary hydrxyproline.
J.Pédiat., 1966,69,266.

225 - KLOTZ (P.H.), BLAHOS (J.) et DELORME (M.C.). Explorations de la fonction thyrocalcitonine dans les thyréopathies par l'épreuve d'hypercalcémie provoquee
Sem.Hôp.Paris, 1967,73,2920.

226 - KLOTZ (P.H.), BLAHOS (J.), DELORME (M.L.) et KANOVITCH (D.). Les troubles du métabolisme calcique dans les affections thyroïdiennes
Ann. Endoc. (Paris), 1968,29,5,624.

227 - KOCHER (T.). Uber kropfextirpation und ihre Folgen
Arch. Klin. Chir., 1883,29,254

228 - KOCHER (T.). Zur Verhütung der cretinismus und cretinoider Zustäde nach neuen Forschungen.
Deutsche Ztschr. Chir., 1892,34,556.

229 - KUSAKABE (T.), MIYAKE (T.). Thyroidal deiodination defect in three sisters with simple goiter.
J.Clin. Endocr., 1964,24,456

230 - LAMBERT (E.H.), UNDERDAHL (L.O.), BECKETT (S.), MEDEROS (L.O). A study of the ankle jerk in myxedema.
J. Clin. Endocr., 1951,11,1186.

231 - LAMBERTZ (J.), JOB (J.C.), MILHAUD (G.). Effets de la thyrocalcitotine chez l'enfant normal et dans les affections thyroïdiennes de l'enfant.
Ann. Endoc. (Paris), 1969,30,5,704.

231bis LAMBERTZ (J.), JOB (J.C.). Hypothyroïdies de l'enfant et métabolisme calcique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie 1969, Flammarion ed., Paris, 1969

232 - LAMBERTZ (J.), JOB (J.C.), MILHAUD (G.), BOIGNE (J.M) et ROSSIER (A.). Effets de la thyrocalcitonine de porc chez l'enfant normal et dans quelques circonstances pathologiques (affections thyroïdiennes et divers troubles du métabolisme phosphocalcique).
Arch. Franç. Pédiat., 1969,26,445.

233 - LAMY (M.), ROYER (P.), FREZAL (J.), REY (J.), Les troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne. in "Les Troubles de l'hormonogénèse", Colloque d'Endocr. 1965, pp 51-63, Masson ed., Paris 1965.

234 - LANDING (B.H.), PETIT (R.N.), WIENS (R.L.), KNOWLESS (H.) and GUEST (G.M.). Antithyroid antibodies and chronic thyroiditis in diabetes.
J. Clin. Endocr. and Metab., 1963,23,1,25

235 - LANG (K. Von). Untersuchungen zum calciumtoffoechsel bei der hypothyreose im kindersalter.
Ms chr. Kinderheilk., 1960,108,395.

236 - LANGHANS (T.). Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen.
Virchows Arch., 1897,149,155.

237 - LAPLANE (R.), STRUVE (P.). Le goitre congénital sporadique.
Nourrisson, 1954, 42, 6.

238 - LAWSON (J.D.) The free Achilles reflex in hypothyroïdism and hyperthyroïdism.
New Engl. J. Med., 1958, 259, 761.

239 - LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.) et SCHOLLER (R.). Remarques sur l'évolution des signes osseux du myxoedème traité.
Ann. Péd., 1955, 31, 1073.

240 - LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), BORNICHE (P.) et JOB (J.C.). Annulation ou diminution de la fixation thyroïdienne d'iode radio-actif au cours de l'hypothyroïdie congénitale.
18ème Congr. Ass. Pédiatres Langue Franç., communications, pp. 10-14, Genève 1961, Karger, Bâle/New-York, 1961.

241 - LELONG (M.), JOB (J.C.) et DEBAUCHEZ (C.). Les goitres du nouveau-né.
Arch. Franç. Péd., 1964,21,3,297.

242 - LELONG (M.), CANLORBE (P.), JOB (J.C.), BORNICHE (P.) et BADER (J.C.). Les facteurs endocriniens de la croissance (hypophyse exceptée).
20ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, Nancy 1965 Rapport pp. 297 - 370. Expansion Scientifique Française ed., Paris, 1965.

243 - LELONG (M.), JOB (J.C.), CANLORBE (P.). La croissance et le développement physique des enfants hypothyroïdiens. Effets du traitement.
Arch. Franç. Péd., 1965,22,3,333.

244 - LESNE (E.), BRISKAS (S.B.). Cholestérolémie chez les enfants hypothyroïdiens
Rev. Franç. Péd., 1935,1,11.

245 - LEVY (R.P.) Appraisal of the thyrotropin stimulation test and the significance of low thyroïd reserve in thyrotropin, p. 335.
Werner, S.C. Springfield ed., 1963.

246 - LEVY (CL.), BONET-MAURY (P.). Utilisation d'une résine échangeuse d'ion dans une modification du test de HAMOLSKY. Le thyro-Binding. Index. Expression des résultats (communication).
V° table Ronde sur les Isotopes, Villejuif, 1966.

247 - LEVY (CL.). Dosage des hormones circulantes, Dosage indirect, in "La thyroïde. Connaissances, Acquisitions, Perspectives". Tome I, 248-253, L'Expansion Scientifique Française. édit., Paris, 1969.

248 - LEVY (CL). Le réflexogramme achilléen, in "La Thyroïde. Connaissances, Acquisitions, Perspectives". Tome I. L'Expansion Scientifique Française. Edit., Paris 1969.

249 - LINQUETTE (M), SWYNGEDAUW (J.), MAY (J.P.) Appréciation des réserves en thyréostimuline par le test au Néo-mercazole.
Ann. Endoc. (Paris), 1963,24,4,1008.

250 - LINQUETTE (M.), FOSSATI (P.), MAY (J.P.), GASNAULT (J.P. La fonction thyroïdienne après hypophysectomie neurochirurgicale pour cancer du sein.
Ann. Endocrin., 1964,25,709.

251. LISSITZKY (S.). Biosynthèse des hormone thyroïdiennes, in "Exposés Annuels de Biochimie Médicale".
Masson et Cie. ed., 1964.

252 - LISSITZKY (S.), COMAR (D.), RIVIERE (R.), CODACCIONI (J.L.). Etude quantitative du métabolisme de l'iode dans un cas d'hypothyroïdie avec goitre dû à un défaut d'iodotyrosine-déshalogénase.
Rev. Franç. Études Clin. et Biol., 1965,10,631.

253 - LOBDELL (D.H.). Congenital absence of the parathyroid glands.
Arch. Path., 1959,67,412.

254 - LOENING (W.E.K.), VINIK (A.I.). The association of growth hormone deficiency and pituitary myxoedema
Helv. Paed. Acta., 1970,2,114.

255 - LOHRENZ (F.N.), HERNANDEZ (R.), DOE (R.) Isolated thyrotropin deficiency. Review and report of 3 cases.
Ann. Intern. Med., 1964,6,990.

256 - LOOSER (F.). Uberdie ossifikationnsstörungen bei kretinismus.
Verh Dtsche. Ges. Path., 1929,24,352.

257 - LOOSER (E.). Die Kretinenhüfte.
Schweiz. Med. Wschr., 1929, 10, 1258.

258 - LOWE (C.E), BIRD (E.D.) and THOMAS (W.C). Hypercalcemia in myxoedema.
J. Clin. Endocrin. Metab., 1962,22,261.

259 - LOWREY (G.H.), ASTER (R.H), CARR (E.A.), RAMON (G.), BEIERWALTES (W.H.), SPAFFORD (N.R). Early diagnostic criteria of congenital hypothyroïdism ; a comprehensive study of forty-nine cretins.
Amer. J. Dis. Child., 1958,96,131-143.

260 - LOWREY (G.H.), BEIERWALTES (W.H.), ASTER (R.A.), CARR (E.A. Jr.). Early diagnosis and prognosis in congenital hypothyroïdism.
Postgrad. Med. J., 1960,27,33-39.

261 - MAC KENZIE (J.M.). The bio assay of thyrotropin in serum.
Endocrinology, 1958,63,372.

262 - MAC GILLIVRAY (M.H.), ACETO (T.), FROHMAN (L.A.). Plasma growth hormone responses and growth retardation of hypothyroïdism.
Amer. J. Dis. Child., 1968,11,273.

263 - MAC GIRR (E.M.) and HUTCHISON (J.H.). Radioactive studies in non-endemic goitrous cretins.
Lancet, 1953,1,1117.

264 - MAC GIRR (E.M.), HUTCHISON (J.H.), CLEMENT (W.E.). Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Identification and significance of monoiodotyrosine and diiodotyrosine in serum and urine.
Lancet, 1956,2,906.

265 - MAC GIRR (E.M.) and HUTCHISON (J.H.). Sporadic cretinism with goiter
Lancet, 1956,1,106.

266 - MAC GIRR (E.M.), HUTCHISON (J.H.), CLEMENT (W.E.). Sporadic goitrous cretinism. Deshalogenase reficiency in the thyroid gland of a goitrous cretin and ou heterozygous carriers.
Lancet, 1959,2,823.

267 - MAR GIRR (E.M)., HUTCHISON (J.H.), CLEMENT (W.E.). Sporadic goiter due to dyshornomogenesis. Impaired utilization of trapped iodine.
Scot. Med. J., 1959,4,107.

268 - MAC GIRR (E.M)., CLEMENT (W.E.), CURRIE (A.R.)., KENNEDY (J.S.). Impaired deshalogenase activity as a cause of goitre with malignant change.
Scot. med., 1959, 4, 232.

269 - MAC GIRR (E.M.), Sporadic goitrous cretinism.
Brit. Med. Bull., 1960,16,113.

270 - MAC GIRR (E.M.)., HUTCHISON (J.H.), CLEMENT (W.E.)., KENNEDY (J.S), CURRIE (A.R.). Goiter and cretinism due to production of an abnormal iodinated thyroid compound.
Scot. Med. J., 1960,5,189.

271 - MAN (E.B), CULOTTA (C.S)., SIEGFRIED (D.A.), STILSON (C.). Serum precipitable iodines in recognition of cretinism and in control of thyroid medication
J. Pediat., 1947,31,154.

272 - MANDE (R.) Etats d'hypothyroïdie.
E.M.C. 1ère ed., 5-1949, 26 055.

273 - MANDRY (J.). Contribution clinique et biologique à l'étude du syndrome de Pendred.
Thèse Méd., Strasbourg, 1965.

274 - MARAL (C.). Utilisation du réflexogramme achilléen dans l'hypothyroïdie de l'enfant. Sa valeur et ses limites pour le diagnostic et l'équilibration thérapeutique.
Thèse Médecine, 132 p., Toulouse, 1970.

275 - MARGOLIS (A.). Study of the calcium-phosphorus metabolism in a case of congenital hypothyroidism associated with urolithiasis.
Pediat. Pol., 1970,45,783.

276 - MARKS (J.F.), HAMLIN (M.), ZACH (P.). Neonatal thyroid function
II Free Thyroxine in infancy .
Pediatrics, 1966, 68, 559-562.

277 - MARTIN (J.). La cartographie thyroïdienne. Méthode cartographique et applications cliniques.
Thèse Méd., Nancy 1956.

278 - MATHIEU (H.), HABIB (R.), CUISINIER (P.), MULLER (P.), ROYER (P.). Néphrocalcinose du rat éthyroïdé à la naissance par l'iode 131.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1961, 6, 657.

279 - MEANS (J.H.), DE GROOT (L.J.), STANBURY (J.B.). The thyroid and its diseases.
Blakinstion co. Mc Graw-Hill. Book Co. edit., ed. 3, New York, 1963.

280 - MEGEVAND (A.), MATHIEU (H.), ROYER (P.) Anomalies squelettiques et troubles du métabolisme du calcium dans les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant.
18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française.

281 - MELICK (R.A.) and BAIRD (C.W.). Changes in plasma calcium after injection of calcium in hypothyroid and hypoparathyroid women.
J. Clin. Endocr. Metab., 1967, 27, 1303.

282 - MELNYCH (A) et GREER (M.A.). Functional pituitary tumor in an adult possibly secondary to long-standing myxoedema.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 761.

283 - MILLET (M.), FOREST (M.), DAVID (M.), BONIN (J.M.), BERTRAND (J.), DARNAULT (J.). Intérêt des dosages d'iode par activation neutronique dans l'exploration thyroïdienne de l'enfant.
Pédiatrie, 1966, 21 , 1, 61.

284 - MIROUZE (J.), JAFFIOL (C.), Mme SIMON (C.) et MONNIER (L.). Etude de l'hydroxyprolinurie au cours des affections thyroïdiennes.
J. Med. Montpellier, 1970, 4, 192.

285 - MITCHELL (ML). Resin uptake of radiothyroxine in sera from non-pregnant and pregnant women.
H. Clin. Endocr., 1958, 18, 1437.

286 - MITCHELL (M.L.), HARDIN (A.B.) and O'ROURKE (M.E.). In vetro resin sponge uptake of triidothyronine- 1-131 from serum in thyroid disease and in pregnancy.
J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1474.

287 - MONNIER (J.P.) et TUBIANA (M.) Progrès en scintigraphie isotopique
Rev. Prat., 1969, 19, 31bis, 84.

288 - MORNEX (R.), PEYRIN (J.O), BERGER (M.), FRANCHET-SASSOLAS (G.).
Étude des composés iodés sériques dans l'insuffisance thyroïdienne d'origine centrale. (à propos de 15 Observations personnelles de tumeurs hypophysaires).
Ann. Endoc. (Paris), 1964, 25, 6bis, 727.

289 - MORNEX (R.), BERTHEZENE (F.) et BRIERE (J.). Mécanisme des goitres à l'iode. Actualités Endocrinologiques l'Expansion, Edit, Paris, 1970.

290 - MORROW (G.), KIVIRIKKO (K.I.) and PROCKOP (D.J.). Hydroxyprolinemia and increased excretion of free hydroxyproline in early infancy
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1012.

291 - MORROW (G.), KIVIRIKKO (K.I.) and PROCKOP (D.J.) Catabolism and excretion of free hydroxyproline in infancy.
J. Clin. Endocr., 1966, 27, 1365.

292 - MURRAY (I.P.C.) and STEWART (R.D.H.). Iodide goiter.
Lancet, 1967, 1, 922.

293 - MUSSA (G.C.), MARTINI MAURI (M.), BACOLLA (D.), DONATI (D.). La scintigrafia tiroidea con TC 99m in pedatria.
Min. Ped., 1971, 23, 12, 501.

294 - MUSSIO-FOURNIER (J.C.) Tradato de endocrinologica clinica.
Kraft, Buenos-Aires, 1950.

295 - NADAS (A.S.), CONTIS (G.), CRIGLER (J.F.). Cardiac manifestations of congenital hypothyroïdism.
Pediatrics, 1966, 38, 452.

296 - NAYLOR (J.M.). A case of hypothyroïdism with nephrocalcinosis.
Arch. Dis. Childh, 1955, 30, 165.

297 - NEEL (J.V.), CARR (E.A.), BEIERWALTES (W.H.), DAVIDSON (R.T.).
Genetic studies on the congenitally hypothyroid.
Pediatrics, 1961, 27, 269.

298 - NEIMANN (N.), KELLERSHOHN (C.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). Le rôle de l'ectopie thyroïdienne dans la génèse du myxoedème.
Arch. Franç. Pédiat., 1958, 15, 315-342.

299 - NEIMANN (N.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). Hypothyroïdies par troubles du développement et lésions inflammatoires du corps thyroïde. 18ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française ; Genève 1961, Vol.1, 89-157, Karger éd., Bâle New York, 1961.

300 - NEIMANN (N.), KELERSHOHN (C.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). Mise en évidence de l'ectopie thyroïdienne dans le myxoedème congénital par l'iode 131.
Rev. Med. Suisse Rom., 1960, 80, 225.

301 - NEIMANN (N.), PIERSON (M.), BERTHIER (X.). Le pronostic mental du myxoedème infantile.
Arch. Franç. Péd., 1963, 20, 2, 147.

3o1 bis - NEIMANN (N.), PIERSON (M.), SAPELIER (J.). Données éthiologiques actuelles concernant le myxoedème infantile.
Ann. Méd. Nancy, , , 511.

302 - NEIMANN (N.). Formes camouflées du myxoedème infantile (communication).
Société Française de Pédiatrie, section de Nancy. 22.6.66.
Arch. Franç.Péd.(résumé), 1967, 24, 121.

302 bis - NEIMANN (N.), PIERSON (M.), MARTIN (J.), SAPELIER (J.). L'ectopie de la thyroïdie. Cause principale de l'hypothyroïdie infantile
Presse Méd., 1968, 76, 14, 659.

303 - NILSSON (L.R.), DONIACH (D.). Autoimmune thyroïditis in children and adolescent.
Acta Paediat., 1964, 53, 255.

304 - NYIRI (G.) L'anémie chez les myxoedémateux.
Thèse médecine, 59 p., Imp. Vigne, Paris, 1935.

305 - O'BRIEN (M.M.) and Mc INTOSH (H.W.). Observations relating to the possible role of calcitonin in calcium homeostasis in man.
Canadian med. Ass. J., 1967, 97, 941.

306 - ODELL (W.D.), WILBER (J.F.), UTIGER (R.D.). Recent progress in hormones research.
Proc. Of the 1966 Lavrentiän Hormone Conference, Gregory Pincus, éd., 1967, 23, 47.

307 - ODDIE (T.H.). Computer diagnosis from tests of thyroid function.
J. Clin. Endocr., 1971, 32, 167.

308 - O'DONOVAN (D.K.) and O'SULLIVAN (J.A.) Association between crooked fingers and goiter
Ivish J. Med. Sc., 1965, 6, 475.

309 - ORD (W). Clinical lecture on myxoedema.
Brit. med. J., 1878, 1, 671.

310 - OSLER (W.). Sporadic cretinism in America.
Trans. Congr. Amer. Phycns Surg., 1897, 4, 169.

311 - PANOS (T.C.) The early diagnosis in congenital hypothyroïdism.
J. Arck. Med. Soc., 1958, 55, 39.

312 - PAPADOPOULOS (S.N.), VAGENAKIS (A.G.), MOSCHOS (A.), KOUTRAS (D.A.) MATSANIOTIS (N.), MALAMOS (B.), BISMUTH (J.), BECHET (M.M.), LISSITZKY (S.). A case of partial defect of iodide trapping menachism.
J. Clin. Endocr. Metab., 1970, 30, 302.

313 - PARMENTIER (C.), MONNIER (J.P.), SAINT-MARTIN (M. De). Technique d'exploration fonctionnelle et morphologique du corps thyroïde chez les enfants par une méthode associant deux isotopes à vie brève (I 131 et Tc 99 m). Mise en œuvre, indications, artefacts et limites.
Vie Médicale, 1969, 24, 4, 3101.

314 - PARMELEE (A.H., ALLEN (E.), STEIN (I.F.), BUXBAUM (H.). Three cases of congenital goiter.
Amer. J. Obst. Gynecol., 1940, 40, 145.

315 - PASQUIE (M.), FAMILIADES (J.). Les goitres du nouveau-né.
Ann. Chir Inf., 1968, 9, 1, 7.

316 - PEREZ (R.). Exploration isotopique du corps thyroïde en clinique humaine, in "Les isotopes". pp 114-156.
L'Expansion Scientifique Française, éd., Paris, 1968.

317 - PESNEL (G.), MAINCON (F.), CANET (J.), FABRE (A.), DAGUENEL (J.), LAJOUANINE (P.). Nodule médian du cou révélateur d'une ectopie para-hyoïdienne médiane.
Arch. Franç. Péd., 1969, 26, 925.

318 - PETERSON (R.) and YOUNG (W.C.). The problem of placental permeability for thyrotrophin, propylthiouracil and thyroxine in the guinea-pig.
Endocrinology, 1952, 50, 218.

319 - PETTIT (M.D.), LANDING (B.H.), GUEST (G.M.). Antithyroid antibodies in juvenile diabetes.
J. Clin. Endocr., 1961, 21, 2, 209.

320 - PIERSON (M.). L'avenir éloigné des enfants hypothyroïdiens.
Arch. Franç. Péd., 1970, 4, 337.

321 - PIETTE (C.), SAVOIE (J.C.), PIETTE (M.) et GUILLOSSON (J.J.). Détermination de l'iode total et de l'iode hormonal dans le sérum sanguin au moyen d'un autoanalyseur.
Ann. Biol. Clin., 1966, 24, 393.

322 - PIETTE (M.). Dosage de l'iode stable. La thyroïde. Connaissance, Acquisitions, Perspectives. 237-247.
l'Expansion Scientifique Française, Ed., Paris, 1969.

323 - PIETTE (C.), SAVOIE (J.C.), PIETTE (M.). Utilisation de l'auto-analyseur Technicon pour la détermination de l'iode total et de l'iode hormonal dans le sérum sanguin.
Symposium Technicon, 1965.

324 - PINELES (F.) Klinische und experimentelle Beiträge zur physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., 1904, 14, 120.

325 - PITTMAN (J.A.), DAYLEY (G.E.) et BRESCHI (R.J.). Changing normal values for thyroidal radiiodine uptake.
New Eng. J. Med., 1969, 280, 1431.

326 - PONTE (C.), GAUDIER (B.), DEBRUXELLES (P.), BONTE (C.) et RYCKEWAERT (P.). Insuffisance thyroïdienne congénitale et adénome hypophysaire. Discussion diagnostique à propos d'un cas (communication).
Société Française de Pédiatrie - Réunion de l'Est et du Nord (Lille), 3 Juin 1967, Arch. Franç. Péd., (résumé), 1968, 2, 236.

327 - PONTE (C.), FRANCHIMONT (P.), GAUDIER (B.), RYCKEWAERT (Ph.), DECONNINCK (B.) et DEBRUXELLES (P.). Dosage de l'hormone de croissance au cours de l'hypothyroïdie primitive congénitale de l'enfant.
Soc. Franç. Ped., réunion de Lille, 8 Novembre 1969, Arch. Franç. Péd., (résumé), 1970, 27, 7, 767.

328 - PONTE (C.), LACOMBE (A.), RYCKEWAERT (P.), BONTE (C.), DECONNINCK (B) et HENARD (J.). Hypothyroïdie congénitale avec hypercalcémie sévère. Résultats du traitement par la thyrocalcitonine.
Arch. Franç. Péd., 1971, 5, 563.

329 - QUERIDO (A.), STANBURY (J.B.) The reponse of the thyroïd gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secundary hypothyroïdism.
J. Clin. Endocr., 1950, 10, 1192.

330 - RABKIN (M.T.), FRANTZ (A.G.). Hypopituitarism : a study of growth hormone and other endocrine functions.
Ann. Intern. Med., 1966, 64, 2, 1197.

331 - RACADOT (J.) et PEILLON (F.). Histologie de l'hypophyse au cours du myxoedème thyroïdien primitif.
Sem. Hôp Paris, 1966, 8, 2, 482.

332 - RADWIN (L.S.), MICHELSON (J.P.), BERMAN (A.B.), KRAMER (B.). End results in treatment of congenital hypothyroïdism ; Follow up study of physical, mental and behavioral development.
Amer. J. Dis. Child., 1949, 78, 821.

333 - RAITI (S.), DAWIS (W.T.), BLIZZARD (R.M.). A comparison of the effects of insulin hypoglycaemia and arginine infusion on release of human growth hormone.
Lancet, 1967, 2, 1182.

334 - RAPPAPORT (R.) Ictère néo-natal prolongé, révélateur d'un myxoedème congénital.
Franc. Med., 1957, 20, 34.

335 - RAPPAPORT (R.). L'insuffisance thyréotrope. Exploration fonctionnelle et étude clinique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, pp. 281-296, Éditions Médicales Flammarion, Paris, 1966.

336 - RAPPAPORT (R.), COMAR (D.), RIVIERE (R.), CACHIN (O), ROYER (P.). L'insuffisance thyréotrope. Exploration fonctionnelle et étude clinique (à propos de 28 observations d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire).
Arch. Franç. Ped., 1967, 24, 399.

337 - REICHLIN (S.). Function of the hypothalamus.
Am. J. Med., 1967, 43, 4, 477.

338 - REILLY (W.A.) and SMITH (F.S.) Cretinoïd epiphyseal Dysgenesis.
J. Pediat., 1937, 11, 786.

339 - REINERT (Ph.), MOULIAS (R.), DEVILLECHABROLLE (A.), BERTHAUX (P.) Le test de transformation blastique des lymphocytes en présence d'antigènes thyroïdiens.
Ann. Med. Interne, 1970, 121, 383.

340 - RENAULT (A.), FONLUPT (J.), LECORNU (M.), COUTEL (Y.). Les critères de surveillance de l'hypothyroïdie traitée.
Arch. Fran. Ped., 1969, 26, 234.

341 - REVERDIN (J.L.). Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre
Rev. Méd. Suisse rom., 1882, 2, 539.

342 - RIENHOFF (W.F.). Microscopic changes induced in thyroid gland by oral administration of dessicated thyroid.
Arch. Surg., 1940, 41, 487.

343 - RIGGS (B.L.), JONES (J.D.), ARNAUD (C.D.). Preliminary report. Effect of calcium infusion on serum calcium levels in hypothyroïdism.
Metabolism, 1968, 17, 747.

344 - RISER (M.)., GAYRAL (L.). La forme myxoedémateuse du crânio-pharyngiome
Ann. Endocr., 1946, 7, 102.

345 - RIVIERE (J.), LATAPIE (J.L.) BLEIN (J.P.) et ROGER (P.). L'insuffisance thyroïdienne. Acquisition récentes.
Concours Med., 1970, 92, 16, 3621.

346 - ROCHE (J.), SALVATORE (G.) Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne. (in "Exposés Annuels de Biochimie Médicale"), Masson et cie. éd., 1964.

347 - ROCHICCIOLI (P.), RIBOT (CL), GHISOLFI (J.), DALOUS (A.). Le test à la lysine 8 vasopressine. Résultats chez 50 enfants normaux.
Pédiatrie, 1971, 26, 1, 5.

348 - ROCHICCIOLI (P.), MARAL (C.), GHISOLFI (J.), DALOUS (A.). Le réflexgramme achilléen : sa valeur et ses limites pour le diagnostic et l'équilibration thérapeutique de l'hypothyroïdie de l'enfant (25 cas).
Rev. Méd, Toulouse. (A paraitre).

349 - ROGET (J.), BEAUDOING (A.), VALOIS (J.), LAGIER (A.). Le goitre néo-natal par absorption d'iodure de potassium par la mère.
Pédiatrie, 1964, 19, 1, 121.

350 - ROITT (I.M.), DONIACH (D.), CAMPBELL (P.N.), HUDSON (R.V.). Auto-antibodies in Hashimoto's disease.
Lancet, 1956' 2' 820.

351 - ROLLO (F.D.) 1 125 for measuring the radioiodine uptake of the thyroïde.
J. Nuc. Medicine, 1971, 12, 8.

352 - ROOT (A.W.), SAENZ-RODRIGUEZ (C.), BONGIOVANNI (A.M.), EBERLEIN (W.R.). The effect of arginine infusion ou plasma growth hormone and insulin in childen.
J. Pediat., 1969, 74, 187.

353 - ROSSIER (A.), JOB (J.C.), CANLORBE (P.), PISSARO (B.), RIVRON (J.) GALLET (P.), PIZZO (P.). Myxoedème acquis de l'enfant.
Arch. Franç. Péd., 1966, 23, 23.

354 - ROSSLE (R.) Uber gleichzeitige Missbildunger der branchiogenen Organe und über angeborenen Mangel der Epithelkörpercher.
Virchows Archiv. Pathologische Anatomie und Physiologie, 1932, 283, 42.

355 - ROSSLE (R.). Uber den angeborenen Mangel der Epithelkörperchen.
Schweiz. Med. Wschr., 1938, 19, 848.

356 - ROTH (J.), CLICK (S.), YALOW (R.S.), BERSON (S.A.). Hypoglycemia : poten stimulus to secretion of growth hormone.
Science, 1963, 140, 987.

357 - ROYER (P.), MEGEVAND (A.). Les anomalies squelettiques du myxoedème congénital et leur valeur diagnostique.
Arch. Franç Pédiat., 1954, 11, 125.

358 - ROYER (P.), LESTRADET (H.) et HABIB (R.). Les Hypercalcémieset les néphrocalcinoses au cours du myxoedème congénital.
Arch. Franç Péd., 1958, 15, 896.

359 - ROYER (P.), MATHIEU (H.), et BALSAN (S.). Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant.
Ann. Endocr., 1968, 29, 610.

360 - SACREZ (R.), JUIF (J.G.), MANDRY (J.), KELLERSHOHN (C.), RIVIERE (R.), COMAR (D). Le syndrome de Pendred. 1 - Étude critique, clinique et génétique. 11 - Les explorations radio-isotopiques.
Ann. Ped., 1967, 1, 5.

361 - SACREZ (R.), WILLARD (D.), KORN (R.) et PETER (M.D.). Syndrome de di George ou des 3è et 4è poches branchiales.
Rev. Intern. Pédiatrie., 1971, 16,5.

362 - SALLE (B.), MONNET (P.), GUIBAUD (P.), MOREAU (P.), ROSENBERG (M.). Myxoedème acquis chez une enfant de 13 ans (manifestations d'une thyroïdite lymphocytaire).
Arch. Franç., Ped., 1967, 24, 153.

363 - SALLE (B.), MONNET (P.), BERTRAND (J.), DAVID (M.), PUGEAUT (R.) et ROSENBERG (D.). Résultats d'explorations endocriniennes au cours des craniosynostoses prématurées.
Med. Inf., 1968, 10, 753.

364 - SALVATORE (G.). Pénétration intra-cellulaire des hormones thyroïdiennes.
In Exposés Annuels de Biochimie Médicale.
Masson et Cie. éd., Paris, 1964.

365 - SAINTON (P), RATHERY (F.). Myxoedème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisance pluriglandulaires.
Bull. Soc. Méd., Paris, 1908, 25, 647.

366 - SAPELIER (J.G.). Les hypothyroïdies infantiles avec glande thyroïde en place normale.
Thèse Médecine, 211 p., G. Thomas imp., Nancy, 1965.

367 - SAPELIER (J.). Goitre néo-natal (communications). Société Française de Pédiatrie, Section de Nancy, 22 Juin 1966.
Arch. Franç. Péd., (résumé), 1967, 24, 126.

368 - SAVOIE (J.C.) et MASSIN (J.P). L'index de thyroxine libre enpathologie thyroïdienne.
Ann. Endoc. (Paris), 1970, 31, 3, 341.

369 - SAVOIE (J.C.), MASSIN (J.P.). Scintigraphie du corps thyroïde.
in Actualités Médicales récentes 1970, pp. 219-230.
L'Expansion Scientifique Française ed., Paris, 1970.

369 bis - SAWIN (C.T.), MAC HUGH (J.E.). Isolated lack of thyrotropin in man.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 955

370 - SAXENA (K.M)., CRAWFORD (J.D.). Juvenile lymphocitic thyroïditis.
Pediatrics, 1962, 30, 917.

371 - SCAZZIGA (B.R.), LEMARCHAND-BERAUD (Th.), VANOTTI (A.). Physiopathologie thyroïdienne. Nouvelles méthodes d'exploration.
Geigy S.A., Bâle, 1966.

372 - SENDRAIL (M.), BRU (A.) et DUC (J.). L'épreuve de Hamolsky et son intérêt pour le diagnostic des hypothyroïdies.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1965, 6, 455.

373 - SENDRAIL (M.), BLUM (C.). L'insuline, hormone de stimulation thyroïdienne données expérimentales.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 36-37, 2045.

374 - SENDRAIL (M.), BRU (A.), BLUM (C.). L'insuline, hormone de stimulation thyroïdienne en physiopathologie humaine.
Ann. Endoc. (Paris), 1968, 29,6,47.

375 - SENIOR (B.) and CHERNOFF (H.L.). Iodide goiter in the newborn.
Pediactrics, 1971, 47, 3, 510.

376 - SCHALLY (A.V.), BOWERS (C.Y.), REDDING (T.W.), BARRET (J.F.). Isolation of thyrotropin releasing factor (T.R.F). from porcine hypothalamus.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1966, 25, 165.

377 - SCHIFF (M.). Résumé d'une nouvelle série d'exprériences, sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes.
Rev. Méd. Suisse rom., 1884, 4, 425.

378 - SCHOLER (J.F.).Clinical usefulness of a test for the thyrobinding power of plasma.
Clin. Res., 1961, 9, 74.

379 - SCHREIBER (V.). La régulation hypothalamique de l'hormone thyréotrope anté-hypophysaire.
Ann. Endoc. (Paris), 1964, 25, 4, 385.

380 - SCHULTZE (W.H.). Tödliche Menorragie in einem fall von thyreoaplasie mit hautzellen-adenom der hypophyse.
Birchows Arch., 1914, 216, 443.

381 - SEMPE (M.), MASSE (P.). Méthodes de mesure et résultats". in la Croissance normale".
20ème Congr. Ass. Pediatres Langue Franc., Nancy 1965, Expansion Scientifique Française édit, Paris 1965.

382 - SHELINE (G.E.), KOULISCHER (N.), PICKERING (D.). Thyroidal accumulation of radioiodine in children
Amer. J. Dis. Child., 1957 , 33, 391.

383 - SHELTON (E.K.). Hypothyroidism in childhood.
J. Amer. med. Ass., 1941, 117, 1948.

384 - SHERMAN (L.) Reflex changes in myxedema.
New Engl. J. Med., 1962, 266, 1120.

385 - SHERMAN (L.), GOLDBERG (M.), LARSON (F.C.). The achilles reflex
Lancet, 1963, 1, 243.

386 - SHIEKHOLESLAM (B.M.), LEBOVITZ (H.E.), STEMPFEL (R.S.). Growth hormone secretion in hypothyroïdism (abstract).
Proc. Soc. Endocr. (Chicago), 1966.

387 - SHUMAN (C.R). Hypothyroidism due to thyrotropin deficiency without other manifestations of hypothyroidism.
J. Clin. Endocr., 1953, 13, 795.

388 - SILVERMAN (F.N.) and CURRARINO (G.) Roentgen manifestations of hereditary metabolic diseases in childhood.
Symposium on hereditary metabolic diseases. Metabolism, 1960, 9, 248.

389 - SJOERDSMAN (A.), VDENFRIEND (S.), KEISER (H.), LEROY (E.C.). Clinical staff conference : hydroxyproline and collagen metabolism, clinical implications.
Ann. Intern. Med., 1965, 63, 672.

390 - SMILEY (J.D.), ZIFF (M.). Urinary hydroxyproline excretion and growth.
Physiol. Rev., 1964, 44, 30.

391 - SMITH (J.D.) and MONTALVO (J.M.). Maternal fetal relationships in normal and abnormal thyroid developpment of the newborn.
Amer. J. Med. Sc., 1961, 241, 769.

392 - SOREL (R.), DALOUS (A.), ROCHICCIOLI (P.), GHISOLFI (J.), DUTAU (G.). Hypothyroïdies d'origine haute. A propos de 12 observations (Communication).
Société Française de Pédiatrie, Section de la région Provençale, Avignon, 7 et 8 Juin 1969.

393 - SOUFIR Cahiers intégrés de Médecine, Endocrinologie, Thyroïde (1), nº 15, 10 Mars 1971, Maloine éd. Paris.

394 - SOUQUES. Myxoedème
Traité de Médecine publié sous la direction de CHARCOT, BOURCHARD et BRISSAUD.
Masson éd., Paris, 1894.

395 - STANBURY (J.B.) and HEDGE (A.N.). A study of a familly of goitrous cretin.
J. Clin. Endocrin., 1950, 10, 1471.

396 - STANBURY (J.B.) Cretinism with goiter : a case report.
J. Clin. Endocrin., 1951, 11, 740.

397 - STANBURY (J.B.), OHELA (K.) and PITT-RIVERS (R.) The metabolism of iodine in two goitrous cretins compared with that in two patients receiving mathimazole.
J. Clin. Endocr., 1955, 15, 55.

398 - STANBURY (J.B.), KASSENAAR (A.A.H.), MEIJER (J.W.A.). and TERPSTRA (J.). The occurence of mono and di-iodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter.
J. Clin. Endocrin., 1955, 15, 1216.

399 - STANBURY (J.B.), KASSENAAR (A.A.H.), MEIJER (J.W.A.) and TERPSTRA (J.). The metabolism of iodotyrosines. I. the fate of mono and di-iodotyrosines in normal subjets and in patients with varions diseases.
J. Clin. Endocrin., 1956, 16, 735.

400 - STANBURY (J.B.), MEIJER (J.W.A.) and KASSENAAR (A.A.H.). The metabolism of iodotyrosines. II the metabolism of mono and diodotyrosine in certain patients with familial goiter.
J. Clin. Endocrin., 1956, 16, 848.

401 - STANBURY (J.B.) and QUERIDO (A.). Genetic and environ mental factors in cretinism : a classification.

402 - STANBURY (J.B.) Normal and abnormal metabolism of di-iodotyrosine in man.
Zoth. Ross Pediatric Research Conference, Columbus, 1956.

403 - STANBURY (J.B.) and MORRIS (M.L.) Metabolism of 3 : 3' diiodothyronine in man.
J. Clin. Endocrin., 1957, 17, 1324.

404 - STANBURY (J.B.) And LITVAK (J.) The metabolism of iodotyrosines IV. Metabolism of 1-di-iodotyrosine in patients with hypothyroidism. J. Clin. Endocrin., 1957, 17, 6, 654.

405 - STANBURY (J.B.) and MAC GIRR (E.M.). Sporadic or non-endemic familial cretinism with goiter. Amer. J. Med., 1957, 22, 712.

406 - STANBURY (J.B.) Iodine metabolism and physiological aspects of endemic goiter. Bull. org. mond. Santé, 1958, 18, 201.

406 bis - STANBURY (J.B), CHAPMAN (E.M.). Congenital hypothyroidism with goiter. Absence of an iodide-concentrating mechanism. Lancet, 1960, 1, 1162.

407 - STANBURY (J.B.), ROCMANS (P.), BUHLER (V.K.), OCHI (Y.). Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin. New Engl. J.Med., 1968, 279, 1132.

408 - STERLING (K.) and TABACHNICK (M.). Resin uptake of triiodothyronine as test of thyroid function. Clin. Res., 1959, 7, 242.

409 - STERLING (K.) and TABACHNICK (M.). Resin uptake of triiodothyronine as test of thyroid function. Clin. Res., 1960, 8, 248.

410 - STORAASLI (J.P.), Mc. INTYRE (W.J.), FRIEDELL (A.L.), WEIGLE (K.E.). Evaluation of methods of measuring accumulation of 1 131 by the thyroid gland. Radiology, 1955, 65 , 489.

411 - STRICKLAND (A.L.) and BASS (J.W.). Non goitrous cretinism in monozygotic twins. Amer. J. Dis. Child., 1969, 118, 927.

412 - STUDER (H.), WYSS (F.), JFF (H.W.). A T.S.H. Reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism. J. Clin. Endocr., 1964, 24, 10, 965.

413 - SWOBODA (W.). Angulare dorsolumbale kyphose als unbekanntes Shelettzeichen beim kongenitalen Myxödem. Fortschr. Röntgenstr., 1950, 73, 740.

414 - SWOBODA (W.). Typische ossifikationsstörungen der Wirbelsaüle beim angeborenen Myxödem. Helv. Paediat. Acta, 1955, 10, 462.

415 - SWOBODA (W.) Das skelett des Kindes. Entwicklung, Bildungsfehler und Erkrankungen. 1 vol. (Thieme, Stuggart 1956).

416 - SWOBODA (W.), WOLF (H.G.). Besunderheiten des icterus neonatorum bei Kindern mit angeforenem schilddrüsenmangel. Mschr. Kirderheilk., 1956, 104, 152.

417 - SWOBODA (W.) et ZIMPRICH (H.). A propos du diagnostic du myxoedème congénital. XVIII^{e} Congr. Ass. Pédiatres Langue Franç., Genève 1961, communications, pp. 34-37 Karger, Bâle/New York, 1961.

418 - SWYNGEDAUW (J.) et HUART (M.). Exploration isotopique de la thyroïde. La Clinique, 1970, 670, 591.

419 - SZENTAGOTHAI (J.), FLERKO (B.), MESS (B.), HALASZ (B.). Hypothalamic control of the anterior pituitary. Akademiai Kiado (Budapest), 1962.

420 - TAUTON (O.D.), Mac DANIEL (H.G.) and PITTMAN (J.A.). Standardization of T.S.H. testing. J. Clin. Endocr., 1965, 25, 266.

421 - THOMAS (E.). Zur Einteilung der Myxödemformen.
Dtsh. med. Wschr. 1912, 10, 461 .

422 - THOREN (A.). The influence of iodide and iodized compounds on the P.B.I. and de I 131 tracer tests with special reference to various biologic states of the thyroid.
Acta Endocr., 1960, 35, 351.

423 - THOREN (A.) Mode of action iodide and iodised compounds on the thyroid as judged from the behaviour of the P.B.I. and the I 131 tracer test. Hypothesis of certains phases of the thyroidal function.
Acta Endocr., 1960, 35, 359.

424 - TOPPER (A.). Mental achivmen of congenitally hypothyroid children. Follow up study of 20 cases
Amer. J. Dis. Child., 1951, 81, 233

425 - TRIOSORB 125 (T3 diagnostic kit) and TETRASORB 125 (T4 diagnostic kit).
Abbot Laboratories, North Chicago (Illinois 600 64). Ed., 1969.

426 - TUBIANA (M.), et SUE (P.). Intérêt médical de l'étude topographique de la glande thyroïde par mesure externe de radioisotope.
Presse Méd., 1951, 17, 175.

427 - TUBIANA (M.) RAUAUD (G.). Résultats de cinq cent tests de fixation intrathyroïdienne de l'iode radioactif de l'enfant.
Ann. Endocrin., 1956, 17, 175.

428 - TUBIANA (M.), VALLEE (G.). L'étude de la fonction thyroïdienne chez l'enfant grâce à l'iode radioactif.
Path. Biol., 1959, 7, 1259.

429 - TUBIANA (M.) Exploration biochimique de la fonction thyroïdienne chez l'homme.
Colloque sur les Hormones thyroïdiennes
Exposés Annuels de Biochimie Médicale, Masson Ed., Paris, 1964.

430 - TUBIANA (M.), GUERIN (J.C.), LELLOUCH (J.), PEREZ (R.). Étude comparative du réflexogramme achilléen et des autres tests de la fonction thyroidienne.
Presse Méd., 1967, 75, 375.

431 - TUBIANA (M.) et BOK (B.). Principes généraux de la scintigraphie
Rev. Prat., 1971, 21, 12bis, 2017.

432 - TUMAY (S.B.), BILGER (M.) and HATEMI (N.) Skdetel changes and nephrocalcinosis in a case of athyreosis.
Arch. Dis. Child., 1962, 37, 543.

433 - TURPIN (R.), CRUVEILLER (J.), GORIN (R.), ROUX (C.) Etude au 4ème mois de la vie d'un cas de myxoedème congénital.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 2144.

434 - UITTO (J.), LAITINEN (O.), LAMBERG (B.A.), KIVIRIKKO (K.I.). Further evaluation of the significance of urinary hydroxyprolin determinations in the diagnosis of thyroid disorders.
Clin. Chim: Acta., 1968, 22, 583.

435 - UNGERMANN (E.) Uber einem Fall von Athyreosis und vikariierender Zungastrumz.
Wirchows Arch, 1907, 187, 58.

436 - VAGUE (J.), LISSITZKY (S.), SIMONIN (R.), CODACCIONI (J.L.), MILLER (G.), BOYER (J.), AUDIBERT (G.). Hypothyroidie infantile avec goitre. Identification de mono et di-iodotyrosines dans le sang et les urines. Résultats favorables du traitement par l'iode.
Ann. Endocr. (Paris), 1962, 23, 2, 213.

437 - VALLEE (G.) Bases de la technique des traceurs radioactifs.
Rev. Médecine, 1971, 2, 59.

438 - VANDENDORP (F.), DUBOIS (R.), LOCQUET (G.). Squelette et myxoedème congénital.
J: Radiol. Electrol., 1959, 40, 787.

439 - VAN WYK (J.J.) The Thyroid - in BARNETT (H.L.) 14th éd., Butterworths éd., London, 1968.

440 - VAN WYK (J.J.) and GRUMBACH (M.M). Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism : an exemple of hormonal overlap in pituitary feedback.
J. Pediat., 1960, 27, 416.

440 bis - VILDE (F.), NEZELOF (C.). Aspects histo-pathologiques des goitres avec trouble de l'hormonosynthèse (à propos de 7 observations anatomo-cliniques).
Ann. Anat. Path. (Paris), 1966, 11, 4, 397.

441 - VISSCHER (de M.), BECKERS (C.). Thyroïde, hypophyse et hypothalamus. Aperçu physiopathologique.
Ann. Endoc. (Paris), 1964, 25, 6, 689.

442 - VITYE (B.) et BROUILLET (J.). La captation de l'iode radioactif par la thyroïde chez les sujets euthyroïdiens de la région de Montréal.
Union. Med. Canada, 1971, 100, 257.

443 - WADE (A.T.) A case of myotonia congenita with hypothyroidism.
Brit. Med. J., 1957, 5029, 1223.

444 - WARKANY (J.) and SELKIRK (T.K.) Discordant monozygotic twins : hypothyroidism.
Amer. J. Dis. Child., 1955, 89, 144.

445 - WEGELIN (C.). Drüsen mit innerer sekretion ; in HENKE (F.) und LUBARSCH (O.) Handbuch der spezieller pathologischen.
Anatomie und histologic. Springer éd., Berlin, 1926.

446 - WEISS (P.H.), KLEIN (L.R.). The quantitative relationship of urinary peptide hydroxyproline excretion to collagen de gradation.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 1.

447 - WILBER (J.F.) and ODELL (W.D.). Influence of tapazole upon serum T.S.H.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 10, 1407.

448 - WILKINS (L.). Epiphysal dysgenesis associat with hypothyroidism.
Amer. J. Dis. Child., 1941, 61, 13.

449 - WILKINS (L.). The diagnosis and treatment of endocrine disoders in childhood and adolescence. 2 nd ed., Springfield, Thomas, 1957.

450 - WILKINS (L.). FLEISCHMANN (W.). Diagnosis of hypothyroidism in childhood
J. Amer. Med. Ass., 1941, 116, 2459.

451 - WILLIAMS (G.A.), HARGIS (G.K.), GALLOWAY (W.B.), HENDERSON (W.J.) Evidence for thyrocalcitonin in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 122, 1273

452 - WINTER (J.), EBERLEIN (W.R.), BONGIOVANNI (A.M.). The relationship of juvenile hypothyroidism to chronic lymphocitic thyroiditis.
P. Pediat., 1966, 69, 709.

453 - WOLFF (J.) and CHAIKOFF (I.L). The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland.
J. Biol. Chem., 1948, 172, 855.

454 - WOLFF (J.), THOMPSON (R.H.), ROBBINS (J.). Congenital goitrous cretinism due to the absence of iodide-concentrating ability.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 699.

455 - WOLFF (J.). Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide.
Amer J. Med., 1969, 47, 1o1.

456 - ZARA (A.). Embryologie. Données morphologiques physiologiques et physiopathologique in "la thyroide : connaissances, acquisitions, perspectives".
L'Expansion Scientifique Française éd., Paris, 1969

457 - ZARA (M.). Fixation thyroidienne de l'iode radioactif in "la thyroide : Connaissances, acquisitions, perspectives".
L'Expansion Scientifique Française ed., Paris 1969.

458 - ZARAB (P.A.), CLARK (S.), HARRISON (A.), SEEL (J.R.) Hydroxyproline exretion and height velocity in adolescent boys.
Arch. Dis. Child., 1970, 45, 763.

459 - ZUCKERMANN (H.) Uber Schilddrüsenaplasie Frankf. Z. Path., 1913, 14, 126.

460 - Thyroide (la). Connaissances, Acquisitions, Perspectives1 vol. 412 p.
L' Expansion Scientifique Française éd., Paris, 1969.

461 - DEBRE (R.), LELONG (M.) Pédiatrie, Encyclopédie Médico-Chirurgicale Flammarion, Volume nº 3, Hypophyroidies p 1588 (par J.C. JOB).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION Page 14
HISTORIQUE 15
PREMIERE PARTIE : ETUDE GÉNÉRALE DES HYPOTHYROIDIES INFANTILES 19

FORMES CLINIQUES 19
DONNÉES RADIOLOGIQUES 39
DONNÉES BIOLOGIQUES 48

DEUXIEME PARTIE

CLASSIFICATIONS 84
DYSGÉNÉSIES THYROIDIENNES 88
TROUBLES CONGÉNITAUX DE L'HORMONOSYNTHESE 116
HYPOTHYROIDIES D'ORIGINE HAUTE 150
HYPOTHYROIDIES PAR ABSORPTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ LA MERE 182
ETIOLOGIES PLUS RARES 189

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT 197
CONCLUSIONS GÉNÉRALES 223
BIBLIOGRAPHIE 225

imprimé par Repro Service 5 rue Delacroix

31 TOULOUSE - Tél : 62.80.87